



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIENCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
COORDENACAO DOS CURSOS DE GRADUACAO EM QUIMICA**

MONOGRAFIA

**Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial
atividade biológica**

FÁBIO PEDROSA LINS SILVA

Orientador: Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

João Pessoa – 2010

FÁBIO PEDROSA LINS SILVA

**Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial
atividade biológica**

**Monografia apresentada a
Coordenação do Curso de
Graduação em Química, como
requisito parcial à obtenção do
grau de licenciado em
Química.**

Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

João Pessoa - 2010

Universidade Federal da Paraíba
Biblioteca Setorial do CCEN
Catalogação na publicação

S586r Silva, Fábio Pedrosa Lins.

Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial
atividade biológica / Fábio Pedrosa Lins Silva. – João Pessoa, 2011.
107 p. : il. -

Monografia (Graduação em Química) – UFPB

Orientadora: Profa. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida
Vasconcellos.

Inclui referências.

1. Química Orgânica. 2. Adutos de Morita-Baylis-Hillman.
4. Bioisosterismo Clássico. I. Título.

CDU: 574 (043.2)

BS/CCEN

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIENCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
COORDENACAO DOS CURSOS DE GRADUACAO EM QUIMICA

FÁBIO PEDROSA LINS SILVA

**Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial
atividade biológica**

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Graduação em Química, como requisito à obtenção do grau de licenciado em química.

Data da defesa: _____

BANCA EXAMINADORA:

Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Juliana Alves Vale

Jailton de Souza Ferrari

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por me conceder o dom da vida; aos meus pais Rilvandro e Cila pelo esforço, dedicação, amor e compreensão dados em todos os momentos; a minha irmã Sabrina por todo seu apoio e incentivo; a minha companheira Priscilla por todo seu carinho e compreensão; e a todos àqueles que acreditam que a ousadia e o erro são caminhos para as grandes realizações.

AGRADECIMENTOS

Foram muitos, os que me ajudaram a concluir este trabalho, por isso ficam aqui os meus sinceros agradecimentos:

Em primeiro lugar a Deus por me conceder todos os dias o dom da vida e por ter me dado força e sabedoria nos momentos difíceis.

Do fundo do meu coração aos meus pais Rilvero e Cila pela confiança, força, dedicação, compreensão e amor incondicional que me foi dado durante toda a minha caminhada. Agradeço por eles terem me mostrado os verdadeiros valores da vida e o caminho certo a ser seguido, sem esse apoio tudo teria sido mais difícil.

A minha irmã Sabrina por todo seu incentivo, apoio e carinho durante as nossas valiosas conversas.

A minha companheira Priscilla, por todo seu incentivo nos momentos difíceis, apoio, amor e carinho acima de tudo.

Ao meu orientador e amigo Mário Vasconcellos, pela sua amizade, confiança e credibilidade depositados em minha pessoa. Agradeço a ele por todos os seus ensinamentos e pela sua disposição diante de todas as minhas limitações.

Aos meus grandes amigos de laboratório pelas conversas e pela amizade, que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho: Cláudio, Natália, Sara, Ticiano, Edílson, Suervy, Saulo, Hermesson e Yen.

Aos grandes amigos conquistados durante essa longa jornada acadêmica: Maryelzy, Vagner, Victor Hugo, Renato, Alexsandro, Ronieri, Horacimone, Kelly, Lucas, Sofacles e Cleudaldo.

Ao técnico Vicente pela realização das análises de Ressonância Magnética Nuclear.

A UFPB e a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

"A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original."

(Albert Einstein)

RESUMO

SILVA, F. P. L. **Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial atividade biológica.** 2011. 107 f. Monografia – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - Paraíba, 2011.

Este trabalho foi idealizado utilizando o conceito de bioisosterismo clássico, onde grupos isoeletrônicos OH foram substituídos pelo grupo CH₃, visando encontrar uma relação entre a lipossolubilidade dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) e sua atividade biológica. Foram desenvolvidas neste trabalho, metodologias sintéticas para a preparação de 16 AMBH inéditos (**47-62**), em bons e altos rendimentos e tempos reacionais moderados. Inicialmente foi sintetizado 8 AMBH utilizando o Acrilato de 2-hidroxietila (**45**) como acceptor de Michael, obtendo os adutos **47**(Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila, 71%), **48** (Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila, 50%), **49** (Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila, 62%), **50** (Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila, 94%), **51**(Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila, 83%), **52** (Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila, 80%), **53** (Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila, 67%), **54** (Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila, 71%). A segunda etapa de síntese foi a preparação do Acrilato de propila (**46**), a partir do ácido acrílico e do propanol (rendimento de 98%), que posteriormente foi utilizado como acceptor de Michael na síntese dos AMBH **55**(Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila, 68%), **56** (Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila 73%), **57** (Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila, 97%), **58** (Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila, 70%), **59** (Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila, 80%), **60** (Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila, 66%), **61**(Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila, 64%), **62** (Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila, 60%).

Palavras-chave: Adutos de Morita-Baylis-Hillman. Bioisosterismo Clássico.

ABSTRACT

SILVA, F. P. L. **Synthesis of new adducts of Morita-Baylis-Hillman with potential biological activity.** 2011. 107 f. Monografia – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - Paraíba, 2011.

This work was designed using the concept of classical bioisosterism where isoelectronic OH groups were replaced by the CH₃ group, aimed at finding a relationship between the liposolubility of the adducts Morita-Baylis-Hillman (AMBH) and its biological activity. Was developed in this work, synthetic methodologies for the preparation of 16 AMBH unprecedented (**47-62**), getting good and high yields and moderate reaction times. Initially was synthesized AMBH **8** using the 2-hydroxyethyl Acrylate **45** as Michael acceptor, giving the adducts **47** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 71%), **48** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 50%), **49** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 62%), **50** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(pyridin-2-yl)methyl)] acrylate, 94%), **51** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(pyridin-3-yl)methyl)] acrylate, 83%), **52** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(pyridin-4-yl)methyl)] acrylate, 80%), **53** (2-hydroxyethyl [2-((4-bromophenyl)(hydroxy)methyl)] acrylate, 67%), **54** (2-hydroxyethyl [2-(hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)] acrylate, 71%). The second step of the synthesis was the preparation of Propyl Acrylate (**46**), from acrylic acid and propanol (yield 98%), which was later used as Michael acceptors in the synthesis of AMBH **55** (Propyl [2-(hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 68%), **56** (Propyl [2-(hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 73%), **57** (Propyl [2-(hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)] acrylate, 97%), **58** (Propyl [2-(hydroxy(pyridin-2-yl)methyl)] acrylate, 70%), **59** (Propyl [2-(hydroxy(pyridin-3-yl)methyl)] acrylate, 80%), **60** (Propyl [2-(hydroxy(pyridin-4-yl)methyl)] acrylate, 66%), **61** (Propyl [2-((4-bromophenyl)(hydroxy)methyl)] acrylate, 64%), **62** (Propyl [2-(hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)] acrylate, 60%).

Keywords: Morita-Baylis-Hillman adducts. Bioisosterism classic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Espectro ESI-MS da RMBH entre benzaldeído (3 equiv.) e acrilato de metila (1 equiv.) em presença de β -naftol	25
Figura 1.2 Espectro ESI-MS da RMBH entre benzaldeído (3 equiv.) e acrilato de metila (1 equiv.) usando metanol como solvente.....	26
Figura 1.3 Adutos mais ativos frente <i>P. falciparum</i>	27
Figura 1.4 Adutos antimalariais derivados de 2-cloronicotinaldeídos substituídos	28
Figura 1.5 Adutos de Baylis-Hillman avaliados contra <i>Biomphalaria glabrata</i>	28
Figura 1.6 Adutos de Baylis-Hillman avaliados contra as formas amastigota e promastigota de <i>Leishmania amazonensis</i>	29
Figura 1.7 Adutos de Baylis-Hillman avaliados contra a forma promastigota de <i>Leishmania chagasi</i>	30
Figura 3.1 Esquematização de uma membrana plasmática	34
Figura 3.2 Adutos de Morita Baylis-Hillman propostos utilizando o Conceito de Bioisosterismo Clássico.....	35
Figura 3.3 Retro-análise para os AMBH.....	36
Figura 3.4 Aldeídos aromáticos substituídos utilizados neste trabalho	36
Figura 3.5 Aceptores de Michael utilizados neste trabalho.....	37
Figura 4.1 Adutos de Morita Baylis-Hillman sintetizados a partir do Acrilato de 2-hidroxietila (45).....	39
Figura 4.2 Adutos de Morita Baylis-Hillman sintetizados a partir do Acrilato de propila (46)	45
Figura 6.1 Adutos de Morita-Baylis-Hillman caracterizados por RMN ¹ H....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 Resultados da reação de preparação dos adutos usando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.....	41
Tabela 4.2 Resultados da otimização para obtenção do aduto 53	42
Tabela 4.3 Resultados da reação de preparação dos adutos usando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.....	46
Tabela 4.4 Resultados da reação de preparação dos adutos 55, 56, 57, 61 e 62 usando Propanol como solvente a temperatura ambiente	48

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman $R, R_1 = H, \text{alquil, aril, heteroaril}$. $GEA = CO_2R, COR, CN, \text{outros}$	20
Esquema 1.2 Primeiro Ciclo Catalítico Proposto por Hoffmann/Hill e Isaacs para a Reação de Morita Baylis-Hillman.....	22
Esquema 1.3 Proposta mecanística de McQuade, envolvendo uma etapa de próton-transferência, passando por estado um de transição de seis-membros formado com uma segunda molécula de aldeído	23
Esquema 1.4 Proposta mecanística de Aggarwal, envolvendo um estado de transição que utiliza um álcool como transportador de prótons.....	24
Esquema 4.1 Metodologia para a preparação dos adutos utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.....	40
Esquema 4.2 Metodologia para a preparação do aduto 54 utilizando Etilenoglicol como solvente a temperatura ambiente	42
Esquema 4.3 Metodologia inicial de esterificação para a preparação do Acrilato de Propila.....	44
Esquema 4.4 Metodologia para a preparação do Acrilato de Propila (46)	44
Esquema 4.5 Metodologia para a preparação dos adutos utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.....	46
Esquema 4.6 Formação do aduto 63 a partir do acrilato de metila formado	47
Esquema 4.7 Metodologia para a preparação dos adutos 55, 56, 57, 61 e 62, utilizando propanol como solvente à temperatura ambiente.	48

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (47).	75
Espectro 2 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (47).	75
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (47) em cm ⁻¹	76
Espectro 4 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (48).	76
Espectro 5 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (48).	77
Espectro 6 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (48) em cm ⁻¹	77
Espectro 7 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (49).	78
Espectro 8 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (49).	78
Espectro 9 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (49) em cm ⁻¹	79
Espectro 10 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (50).	79
Espectro 11 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (50).	80
Espectro 12 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (50) em cm ⁻¹	80
Espectro 13 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (51).	81
Espectro 14 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (51).	81
Espectro 15 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila em cm ⁻¹ (51).	82
Espectro 16 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 500 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila (52).	82
Espectro 17 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila (52) em cm ⁻¹	83
Espectro 18 Espectro RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53).	83
Espectro 19 Espectro de RMN ¹³ C-DEPT(CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53).	84
Espectro 20 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 500 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53).	84
Espectro 21 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53) em cm ⁻¹	85

Espectro 22 Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54).....	85
Espectro 23 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54) região de 124,50 a 134,0ppm.....	86
Espectro 24 Espectro de RMN ¹³ C-DEPT(CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54).	86
Espectro 25 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C-DEPT(CDCl ₃ , 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54) região de 124,50 a 129,0ppm.....	87
Espectro 26 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 500 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54).....	87
Espectro 27 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54) em cm ⁻¹	88
Espectro 28 Espectro de RMN ¹³ C-ATP(CDCl ₃ , 50 MHz) do Acrilato de Propila (46).....	88
Espectro 29 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 50 MHz) do Acrilato de Propila (46).....	89
Espectro 30 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (55).	89
Espectro 31 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (55).	90
Espectro 32 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (55) em cm ⁻¹	90
Espectro 33 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (56).	91
Espectro 34 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (56).	91
Espectro 35 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (56) em cm ⁻¹	92
Espectro 36 Espectro de RMN ¹³ C-APT(CDCl ₃ , 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (57).	92
Espectro 37 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (57).	93
Espectro 38 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (57) em cm ⁻¹	93
Espectro 39 Espectro de RMN ¹³ C-ATP(CDCl ₃ , 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (58).....	94
Espectro 40 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (58).....	94
Espectro 41 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (58) cm ⁻¹	95
Espectro 42 Espectro de RMN ¹³ C-ATP(CDCl ₃ , 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (59).....	95
Espectro 43 Espectro de RMN ¹ H(CDCl ₃ , 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (59).....	96

Espectro 44 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (59) cm^{-1}	96
Espectro 45 Espectro de RMN^{13}C -ATP (CDCl_3 , 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (60).....	97
Espectro 46 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (60).....	97
Espectro 47 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (60) cm^{-1}	98
Espectro 48 Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61).....	98
Espectro 49 Espectro de RMN^{13}C -DEPT(CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61).....	99
Espectro 50 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61).....	99
Espectro 51 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61) cm^{-1}	100
Espectro 52 Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62).....	100
Espectro 53 Expansão do Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62) na região de 124,50 a 128,50ppm.	101
Espectro 54 Espectro de RMN^{13}C -DEPT(CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62).	101
Espectro 55 Expansão do Espectro de RMN^{13}C -DEPT(CDCl_3 , 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62) na região de 124,50 a 128,50ppm.	102
Espectro 56 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62).....	102
Espectro 57 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62) em cm^{-1}	103
Espectro 58 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (63).	103
Espectro 59 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (63).	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

α - Alfa

β - Beta

CCDA - Cromatografia de Camada delgada Analítica

δ - Deslocamento químico

d – Dubleto

DABCO - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octano

dd - Duplo dubleto

ddd – Duplo duplo dubleto

ESI-MS - Espectrometria de massas com ionização electrospray

GEA – Grupos Elétron-atratores

Hz – Hertz

IUPAC - União internacional de química pura e aplicada (do inglês, International Union of Pure and Applied Chemistry)

J – Constante de acoplamento

Log P - Coeficiente de partição

m – multiplete

RMBH – Reação de Morita-Baylis-Hillman

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – Singleto

sex - sexteto

sl – Singleto largo

t - tripleto

TMS – Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	19
1.1.1	Histórico	20
1.1.2	Aspectos Mecanísticos	22
1.1.3	Adutos de Morita-Baylis-Hillman e atividade Biológica.....	26
2	OBJETIVOS	32
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3	ESTRATÉGIAS	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	39
4.1	SÍNTESE DOS ADUTOS DE MORITA BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO O ACRILATO DE 2-HIDROXIETILA (45)	39
4.2	SÍNTESE DO ACRILATO DE PROPILA (46) UTILIZANDO ÁCIDO ACRÍLICO E PROPANOL.....	43
4.3	SÍNTESE DOS ADUTOS DE MORITA BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO O ACRILATO DE PROPILA (46).....	45
5	CONCLUSÃO.....	51
6	PARTE EXPERIMENTAL.....	53
6.1	MATERIAIS E MÉTODOS	53
6.2	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO O ACRILATO DE 2-HIDROXIETILA (45)	54
6.3	PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE 53 E 54 UTILIZANDO O ACRILATO DE 2-HIDROXIETILA (45) E ETILENOGLICOL COMO SOLVENTE.....	55

6.4	PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DO ACRILATO DE PROPILA (46) ..	56
6.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO O ACRILATO PROPILA (46)	56
6.6	PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE 55, 56, 57, 61 E 62 UTILIZANDO O ACRILATO DE PROPILA (46) E PROPANOL COMO SOLVENTE	57
6.7	ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	58
6.7.1	Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (47) ..	60
6.7.2	Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (48) ..	60
6.7.3	Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (49) ..	61
6.7.4	Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (50) ...	62
6.7.5	Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (51) ...	62
6.7.6	Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila (52) ...	63
6.7.7	Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53)	63
6.7.8	Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (54) ..	64
6.7.9	Acrilato de Propila (46)	64
6.7.10	Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (55)	65
6.7.11	Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (56)	65
6.7.12	Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (57)	66
6.7.13	Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (58)	66
6.7.14	Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (59)	67
6.7.15	Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (60)	67
6.7.16	Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61)	68
6.7.17	Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62)	69
6.7.18	Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (63)	69
	REFERÊNCIAS	71
	ESPECTROS	75
	ANEXOS	106

Capítulo 1:

Introdução

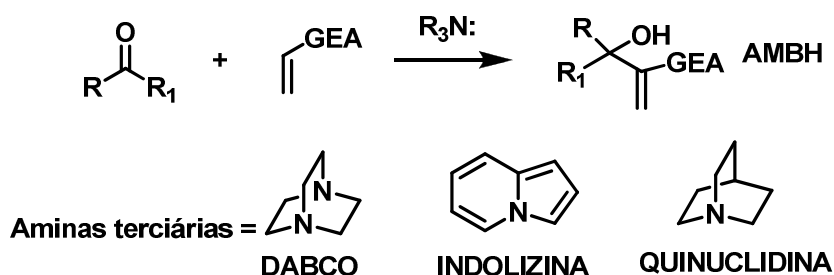
1 INTRODUÇÃO

1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

A formação da ligação entre carbonos está entre uma das metodologias sintéticas mais importantes na química orgânica. O desenvolvimento de métodos eficientes e seletivos para este tipo de transformação vem sendo um desafio para os químicos orgânicos. Dentre as principais reações utilizadas para este tipo de acoplamento estão a reação aldólica, a reação de Grignard, a reação de Diels-Alder, a reação de Witting, a reação de Fiedel Crafts¹ e as reações de acoplamento cruzados².

Dentro deste contexto, a reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) vem sendo tratada como uma metodologia importante e atraente para a formação de ligação C-C³. Ignorada por muito tempo depois de sua descoberta em 1968 por Morita (reação catalisada por fosfina) e em 1972 por Baylis e Hillman (reação catalisada por amina), esta reação e suas aplicações receberam interesse crescente desde a metade dos anos noventa, e vem sendo aplicada a uma larga variedade de substratos, permitindo a preparação de várias famílias de moléculas. Outra razão para o interesse nesta reação é o fato de que é possível converter materiais baratos, sob ação de um catalisador apropriado, em compostos altamente funcionalizados (adutos de Baylis-Hillman), sendo amplamente utilizados como substratos na síntese de produtos naturais e sintéticos⁴.

Esta reação (Esquema 1.1) consiste basicamente no acoplamento entre aldeídos, cetonas ou iminas à alcenos ligados a grupos elétron-atratores (GEA), em presença de uma amina terciária como catalisador nucleofílico, sendo o 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO) o mais comum entre os catalisadores, levando aos correspondentes adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH)^{1,5}.



Esquema 1.1 Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman $\text{R}, \text{R}_1 = \text{H}$, alquil, aril, heteroaril. GEA = CO_2R , COR, CN, outros.

Entre as vantagens desta reação, podemos destacar: a formação direta dos AMBH; a completa economia de átomos, isto é, todos os átomos dos reagentes estão incorporados no produto; a possibilidade de ser feita em meio aquoso ou na ausência de solvente e geração de produtos multifuncionalizados com grande potencial sintético. Este é um tipo de reação classificado como química limpa ou química verde ("green chemistry")⁶.

A reação de Baylis-Hillman apresenta como inconveniente a velocidade de reação, sendo já descritos na literatura a necessidade de até 65 dias de reação^{1,5}. Entretanto, devido às inúmeras vantagens, pesquisas têm sido realizadas focando o desenvolvimento de condições experimentais para acelerar esta reação, por exemplo, o uso de catalisadores⁷, microondas⁸, alta pressão, ultra-som⁹, líquidos iônicos¹⁰, entre outras estratégias⁵.

1.1.1 Histórico

Este tipo de reação foi realizado pela primeira vez em 1968 por Morita e colaboradores, na qual fosfinas terciárias foram utilizadas como catalisadores, gerando produtos polifuncionalizados⁴.

Em 1972, Baylis e Hillman¹¹ realizaram essa mesma reação utilizando alcenos ativados (incluindo ésteres α,β -insaturados, amidas, nitrilas e cetonas) com uma variedade de aldeídos, sob influência catalítica de aminas terciárias cíclicas como, por exemplo, o DABCO, a Indolizina e a Quinuclidina. As aminas têm a vantagem de serem menos tóxicas e apresentarem maior facilidade de remoção quando comparadas as fosfinas.

Esta reação foi então denominada de Reação de Morita-Baylis-Hillman, devido às contribuições dadas por estes três pesquisadores. Entretanto, atualmente ela é conhecida simplesmente como Baylis-Hillman, omitindo injustamente a contribuição dada por Morita¹.

Apesar da natureza econômica de átomos desta reação e sua possibilidade de possuir alto potencial sintético, esta reação não recebeu atenção dos químicos orgânicos durante uma década e foi ignorada por muito tempo depois de sua descoberta¹.

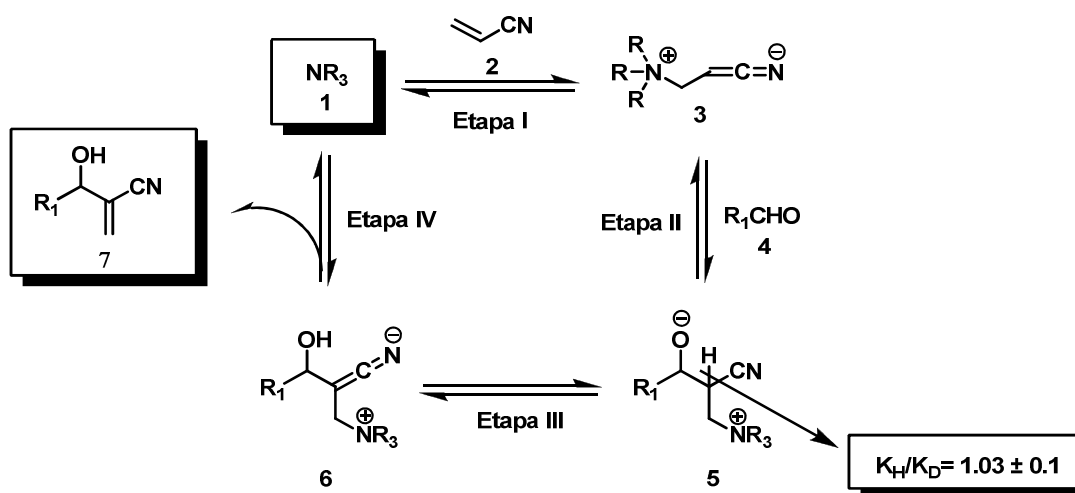
Em 1982, Drewes e Emslie¹² descreveram pela primeira vez a reação do acrilato de etila com o acetaldeído sob influência de DABCO, em que o aduto obtido foi posteriormente empregado na síntese do ácido integerrinécico.

No ano seguinte Hoffmann e Rabe¹³ relataram uma interessante reação entre acrilatos de metila/terc-butila e vários aldeídos sob a influência catalítica de DABCO, fornecendo os correspondentes adutos acrilados, na qual um destes adutos foi elegantemente aplicado na síntese racêmica do ácido mikanécico.

Relatos posteriores feitos por Perlmutter, Basavai, Villieras, Isaacs, Knochel e outros, realmente mudaram o destino dessa reação e a transformaram em uma ferramenta muito útil e promissora para a construção de ligações carbono-carbono na química sintética¹.

1.1.2 Aspectos Mecanísticos

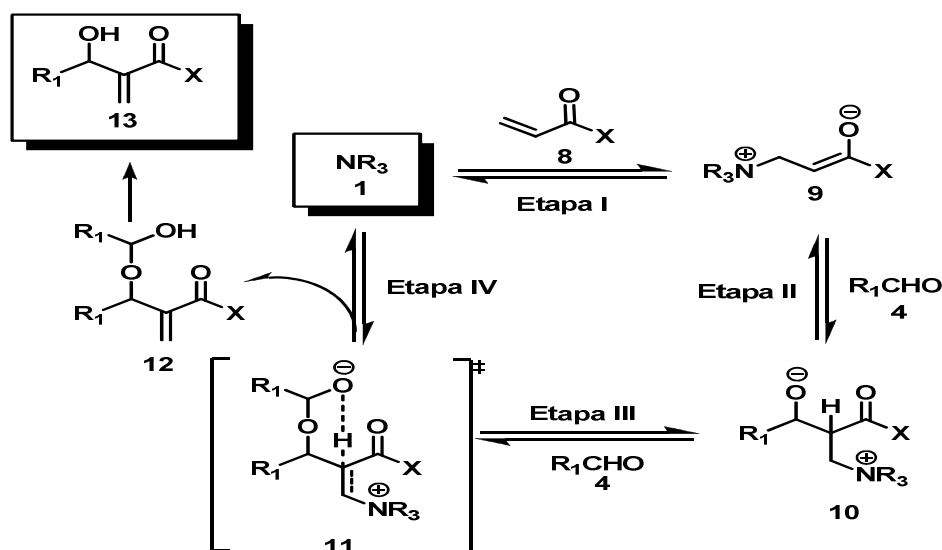
Hoffmann¹³ em 1983 foi o primeiro a propor um mecanismo para a reação de MBH, pela qual foi refinada de dados cinéticos realizados por Hill e Isaacs¹⁴ (Esquema 1.2). A primeira etapa desta reação envolve uma adição de Michael da amina terciária **1** ao alceno ativado **2** gerando um intermediário zwitterionico **3**. A segunda etapa, consiste de uma adição aldólica de **3** ao aldeído **4** gerando um segundo intermediário zwitterionico **5**. A terceira etapa envolve uma transferência de próton intramolecular de **5** formando **6**. A quarta etapa consiste da eliminação da amina terciária, devolvendo **1** ao ciclo catalítico e gerando o aduto de MBH **7**. Estudos cinéticos realizados por Hill e Isaacs ($k_H/k_D = 1.03 \pm 0.1$, usando acrilonitrila como nucleófilo para a reação de MBH), mostraram que a etapa determinante da reação de Baylis-Hillman corresponde ao ataque nucleofílico do enolato **3** ao aldeído **4** (Etapa II).



Esquema 1.2 Primeiro Ciclo Catalítico Proposto por Hoffmann/Hill e Isaacs para a Reação de Morita Baylis-Hillman.

Em 2005, McQuade¹⁵ propôs um novo mecanismo envolvendo um hemiacetal como intermediário, dando enfoque na etapa de próton-transferência. Este mecanismo foi baseado em estudos cinéticos em

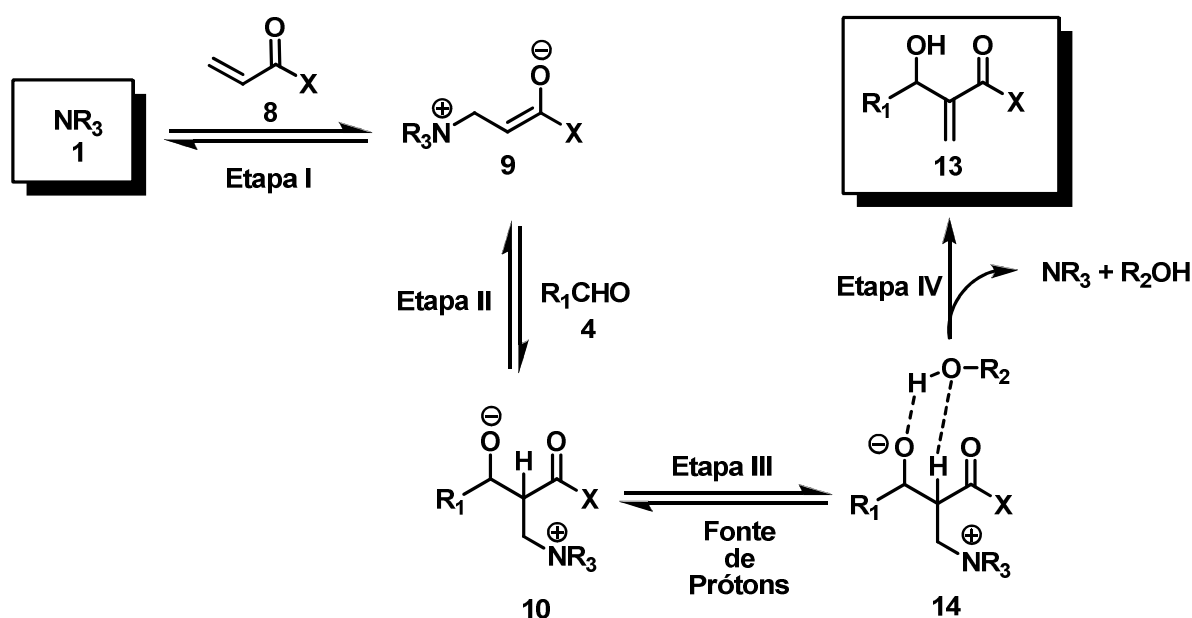
solventes apróticos, onde a reação de MBH se mostrou de segunda ordem em relação ao aldeído (mostrando um efeito isotópico cinético significativo, $k_H/k_D = 5.2 \pm 0.6$ em DMSO), e de primeira ordem em relação ao DABCO e ao acrilato utilizado. Baseado nestes novos dados, McQuade propôs uma nova visão mecanística passando pela etapa de próton-transferência, suggestionando a etapa IV como determinante da reação (Esquema 1.3). A proposta mecanística de McQuade envolve inicialmente as duas etapas proposta por Hill e Isaacs. A terceira etapa seria a inclusão de um segundo equivalente do aldeído **4** gerando um hemiacetal **11** como intermediário. A etapa determinante da reação (etapa lenta) seria a transferência de próton intramolecular que ocorre num estado de transição de seis membros **11**, diferente daquilo que foi proposto por Hill e Isaacs. Em seguida, ocorre a eliminação da amina e a formação do produto **12**, que posteriormente é convertido no aduto de Morita-Baylis-Hillman **13**.



Esquema 1.3 Proposta mecanística de McQuade, envolvendo uma etapa de próton-transferência, passando por estado um de transição de seis-membros formado com uma segunda molécula de aldeído.

Em 2007, Aggarwal¹⁶ também baseado em estudos cinéticos, executou um estudo teórico extenso que apoiou suas próprias

observações cinéticas, como também as observações proposta por McQuade sobre a etapa de próton-transferência. Aggarwal sugeriu que a etapa IV poderia proceder por dois caminhos diferentes, sendo eles: (a) na ausência de uma fonte de próton, a troca de próton é ajudada por uma segunda molécula de aldeído, passando pelo intermediário **11**, como propôs McQuade; ou (b) na presença de uma fonte de próton, como um álcool, a troca de próton procede por um intermediário **14**, onde o álcool atua como um transportador de prótons do carbono para o oxigênio como mostra o Esquema 1.4.



Esquema 1.4 Proposta mecanística de Aggarwal, envolvendo um estado de transição que utiliza um álcool como transportador de prótons.

Em 2009, Coelho¹⁷ investigou o mecanismo de MBH utilizando espectrometria de massas com ionização electrospray (ESI-MS), e foram capazes de caracterizar intermediários chave da reação de MBH. ESI-MS é uma técnica rápida e de alta sensibilidade que pode permitir aos intermediários de curta duração, a transferência eficaz da solução de reação para a fase gasosa. Esta técnica permitiu instantâneas e coerentes composições iônicas da solução de reação, funcionando assim como um

interessante método de caracterização de íons (“pescador de íons”) e uma ferramenta importante para a solução de estudos mecanísticos de Química e Bioquímica.

Novos intermediários da RMBH foram interceptados e estruturalmente caracterizados pela técnica ESI-MS(/MS). Intermediários **11** (m/z 433) e **14** (m/z 337), que apóiam as proposições mecanísticas feitos recentemente por McQuade e Aggarwal, foram interceptados e caracterizados, como mostra as Figuras 1.1 e 1.2.

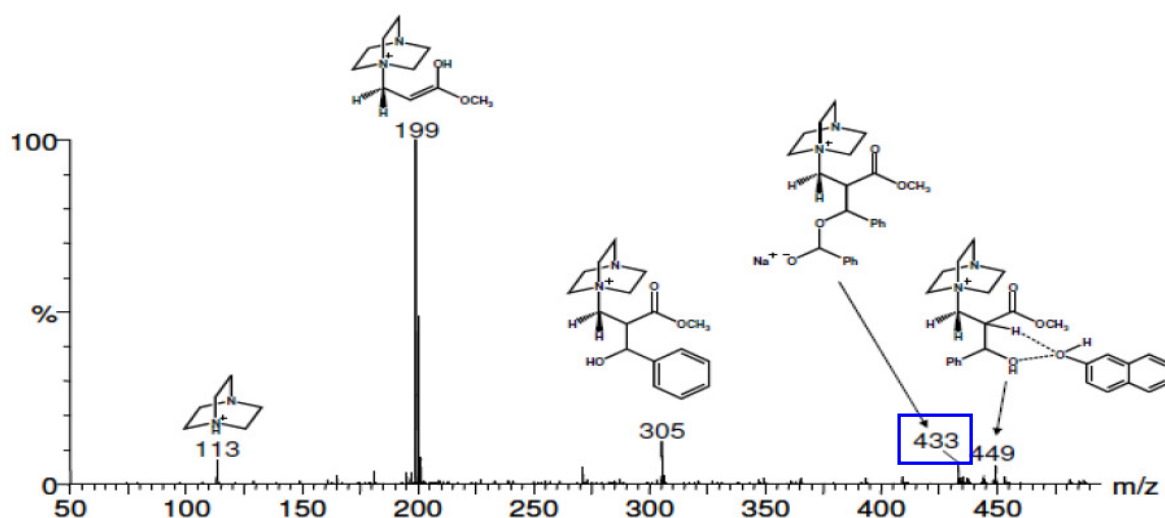


Figura 1.1 Espectro ESI-MS da RMBH entre benzaldeído (3 equiv.) e acrilato de metila (1 equiv.) em presença de β -naftol. (Fonte: AMARANTE, G. W., MILAGRE, H. M. S., VAZ, B. G., VILACHÃ, B. R. F., EBELIN, M. N., COELHO, F., Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry, J. Org. Chem., 74, 3031, 2009).

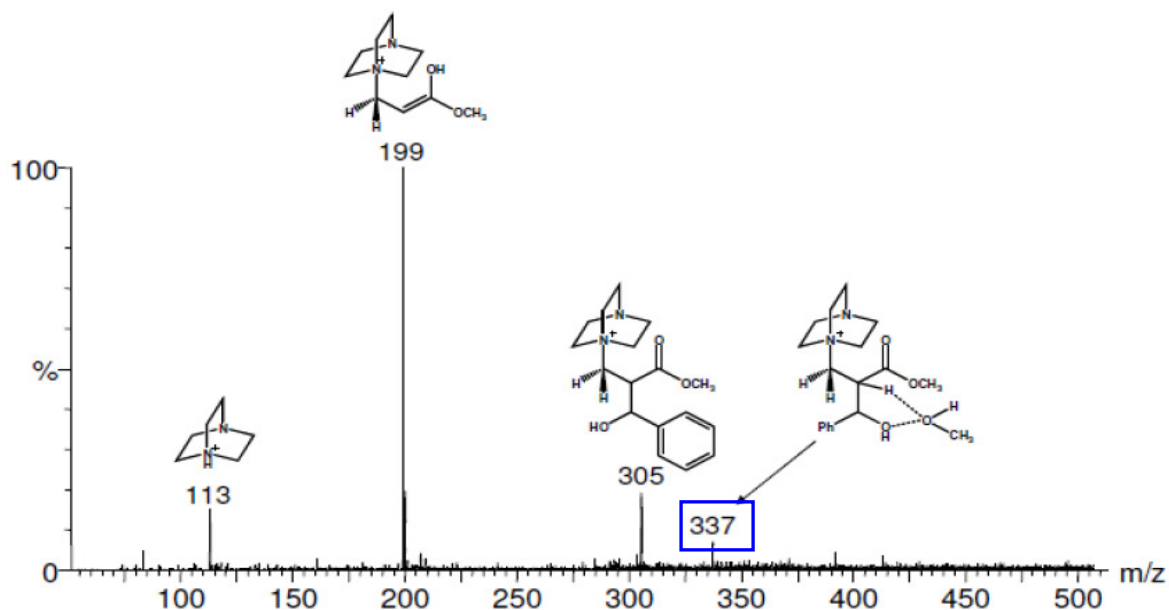


Figura 1.2 Espectro ESI-MS da RMBH entre benzaldeído (3 equiv.) e acrilato de metila (1 equiv.) usando metanol como solvente. (Fonte: AMARANTE, G. W., MILAGRE, H. M. S., VAZ, B. G., VILACHÃ, B. R. F., EBELIN, M. N., COELHO, F., Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry, J. Org. Chem., 74, 3031, 2009).

A “pesca” e caracterização estrutural destes intermediários chave, exemplifica o complexo equilíbrio que acontece durante as RMBH. A interceptação dos intermediários **11** e **14** confirma a natureza dualística da etapa lenta de próton transferência. Estes resultados podem também ajudar a desenvolver versões gerais assimétricas da RMBH, que poderão considerar todos os principais equilíbrios, e usar um rápido e eficiente transferidor de prótons.

1.1.3 Adutos de Morita-Baylis-Hillman e atividade Biológica

Os AMBH vêm sendo aplicados como precursores em muitas metodologias de síntese orgânica, sendo amplamente utilizados como

matéria-prima para a síntese de produtos naturais que apresentam importantes atividades biofarmacodinâmicas¹.

Os primeiros relatos a respeito da atividade biológica dos AMBH foram registrados em 1999 por Kundu e colaboradores¹⁸, que realizaram a bioavaliação de alguns AMBH contra *Plasmodium falciparum*, o principal parasita causador da malária. Dos adutos bioavaliados por Kundu, todos apresentaram atividade antimalarial, sendo os adutos **15a** e **15b** os mais ativos (Figura 1.3). Até a presente data, os AMBH vinham sendo utilizados somente como matérias de partida para sínteses totais de produtos naturais. Este foi o primeiro relato de um AMBH formado em uma única etapa, que apresentou alguma atividade biofarmacológica.

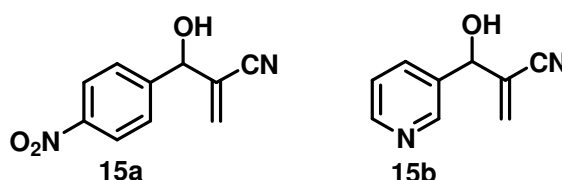


Figura 1.3 Adutos mais ativos frente *P. falciparum*.

Em 2005, Narender e colaboradores¹⁹ apresentaram seis AMBH com atividade antimalarial (Figura 1.4). Os adutos foram sintetizados utilizando 2-cloronicotinaldeídos substituídos como matéria-prima, obtendo os adutos mostrados abaixo em bons rendimentos (97-98%). As combinações **17**, **18** e **20** exibiram uma atividade relativamente significativa em relação ao crescimento do parasita.

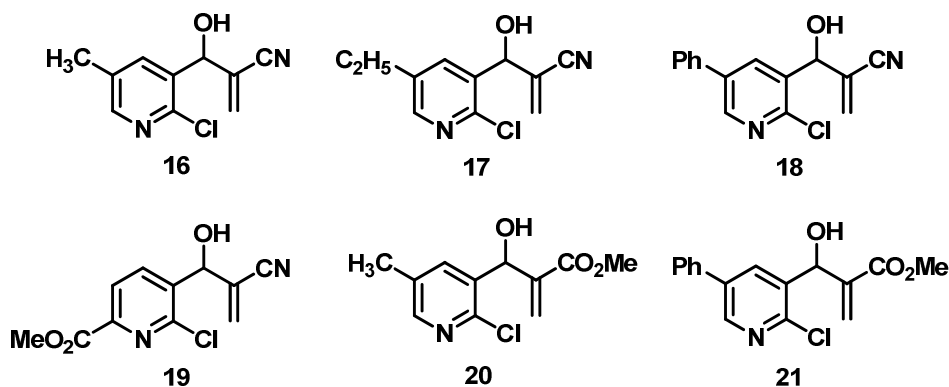


Figura 1.4 Adutos antimalariais derivados de 2-cloronicotinaldeídos substituídos.

Em 2006, Vasconcellos e colaboradores²⁰ apresentaram resultados da avaliação de dez AMBH (Figura 1.5) contra *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário da esquistossomose. Os adutos **14**, **22** e **28** apresentaram a mais alta atividade moluscicida para esta série de combinações.

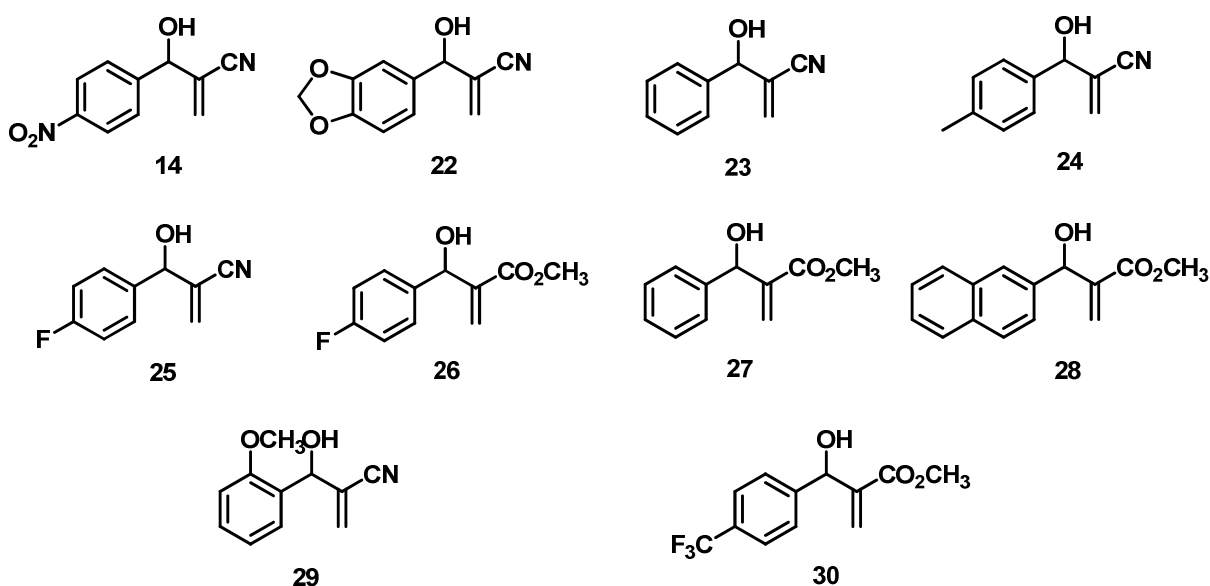


Figura 1.5 Adutos de Baylis-Hillman avaliados contra *Biomphalaria glabrata*.

Neste mesmo ano, Kohn e colaboradores²¹ descreveram a atividade antineoplásica de alguns AMBH. Neste trabalho, foi observado que os

adutos aromáticos eram mais bioativos do que os alifáticos. As relações de estrutura-atividade biológica (SAR) indicaram que a máxima atividade antiproliferativa, estava relacionada com a presença de grupos elétron-retiradores no anel aromático. Por outro lado, a presença de grupos elétron-doadores apresentaram uma atividade muito baixa ou foram destituído de atividade citotóxica significativa.

Em 2007, Vasconcellos e colaboradores²² descreveram pela primeira vez a atividade antileishmania *in vitro* de 16 AMBH (Figura 1.6) contra as formas amastigota e promastigota de *Leishmania amazonensis*. Estes adutos apresentaram alta atividade leishmanicida e pequena toxicidade quando comparada com a droga de referência Pentostam®. Sendo os adutos **15a**, **32**, **30**, **34**, **37** e **38** os mais ativos contra a forma amastigota de *L. amazonensis*.

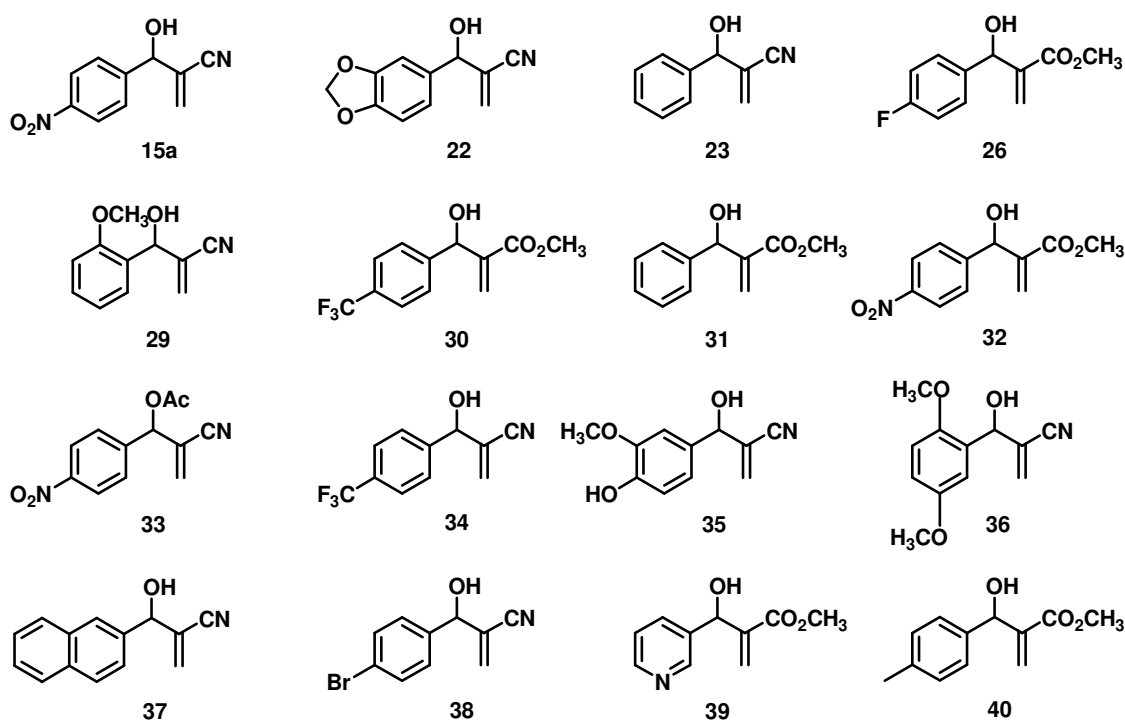


Figura 1.6 Adutos de Baylis–Hillman avaliados contra as formas amastigota e promastigota de *Leishmania amazonensis*.

O composto **38** apresentou alta potencialidade em relação aos demais adutos, apresentando baixo valor de IC₅₀ (IC₅₀=12.5µM) e não

apresentando citotoxicidade em macrófagos. Foi realizada a medida de liberação da enzima LDH (lactato desidrogenase) como ensaio para a medição da citotoxicidade destes adutos, e o aduto **38** não apresentou rompimento de células sadias, demonstrando sua alta seletividade frente ao parasita.

Em 2009, Vasconcellos e colaboradores²³ relataram a forte atividade de sete adutos de Baylis-Hillman (Figura 1.7) contra a forma promastigota de *L.chagasi*, a principal espécie causadora de Leishmaniose Visceral no Brasil. Entre estes sete compostos, o aduto **38** se mostrou ser o mais ativo ($IC_{50}=25.2\ \mu M$).

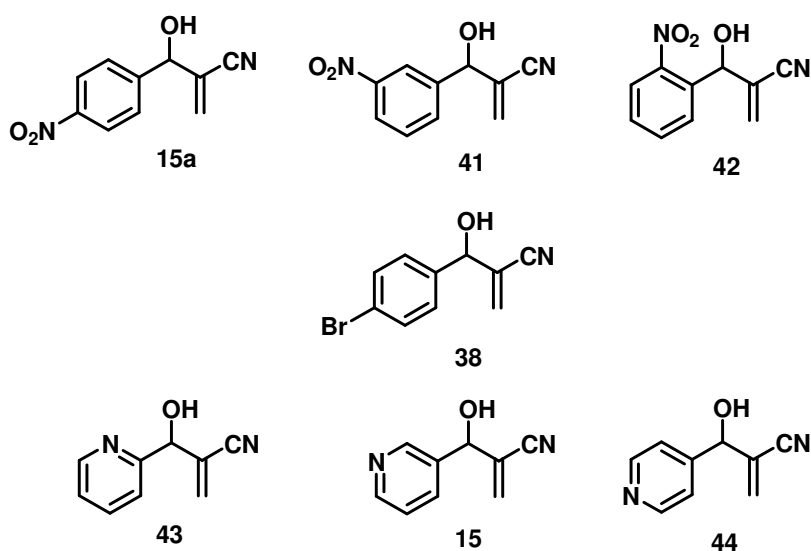


Figura 1.7 Adutos de Baylis–Hillman avaliados contra a forma promastigota de *Leishmania chagasi*.

Todos estes trabalhos vêm indicando potencialidade dos AMBH (diretamente preparados em uma única etapa sintética) como uma nova classe promissora de quimioterápicos.

Capítulo 2:

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo a síntese de dezesseis adutos de Morita-Baylis-Hillman inéditos.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar oito AMBH a partir do Acrilato de 2-hidroxietila.
- ✓ Preparar o Acrilato de Propila, a partir do ácido acrílico e do propanol.
- ✓ Sintetizar oito AMBH a partir do Acrilato de Propila.
- ✓ Caracterizar os AMBH pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C).

Capítulo 3:

Estratégias

3 ESTRATÉGIAS

Este projeto está relacionado diretamente com a influência da lipofilicidade na atividade biológica dos AMBH. A lipofilicidade é definida pelo coeficiente de partição (P) de uma substância entre a fase aquosa e a fase orgânica ($P = C_{org}/C_{H_2O}$). Os fármacos que apresentam maior Log P tendem a ultrapassar a bicamada lipídica (lipofílica) da membrana plasmática (Figura 3.1), aumentando sua biodisponibilidade, podendo influenciar no seu efeito biofarmacológico. Entretanto, a lipossolubilidade não pode ser muito alta, pois o meio intracelular é hidrofílico, e o fármaco necessita ter alguma solubilidade neste meio para atuar farmacologicamente.

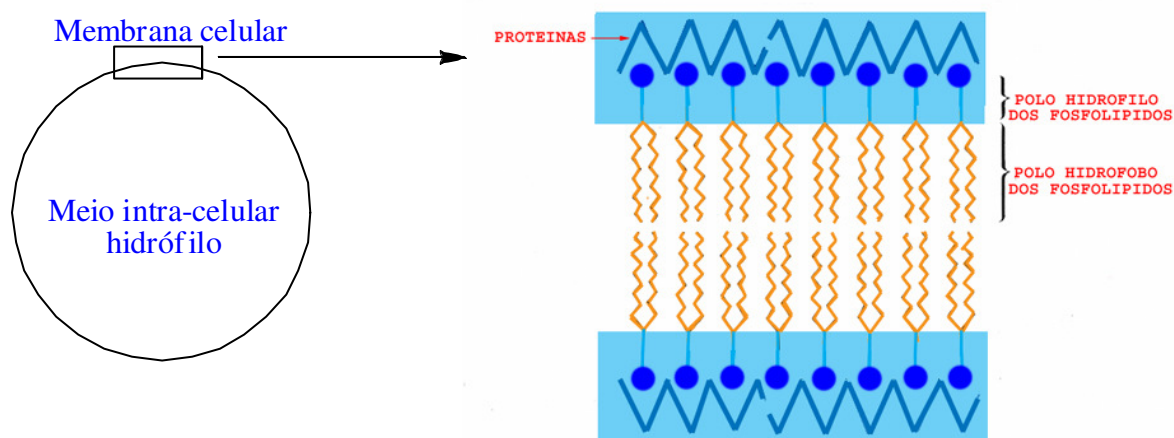


Figura 3.1 Esquemática de uma membrana plasmática.

Este projeto foi idealizado baseado no conceito de **bioisosterismo clássico**, onde grupos isoeletrônicos **OH** foram substituídos pelo grupo **CH₃**, posteriormente, foi proposto a síntese de dezesseis AMBH, que estão mostrados na Figura 3.2.

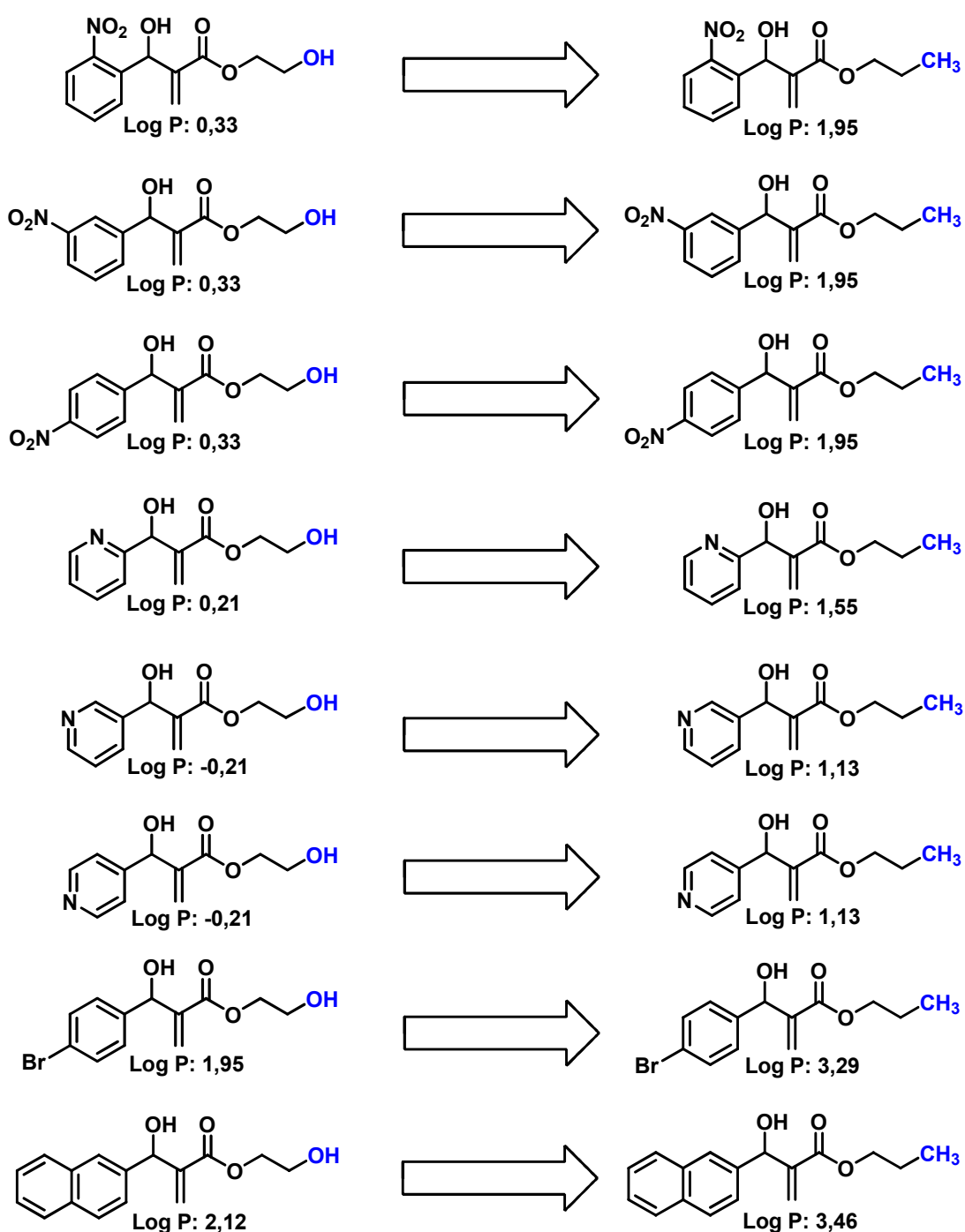


Figura 3.2 Adutos de Morita Baylis-Hillman propostos utilizando o Conceito de Bioisosterismo Clássico.

Acredita-se que a descoberta de uma boa relação entre a lipossolubilidade e a atividade biológica, aumentando a lipofilicidade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, na busca de indicações sobre o mecanismo da sua ação biofarmacodinâmica, pode nos demonstrar uma

faixa de “lipossolubilidade ótima” para esta classe de compostos, podendo nos dirigir a síntese de novos compostos com lipossolubilidade previstas computacionalmente. Quanto maior o valor de Log P, mais lipofílica é a droga. A fim de obter mais conhecimentos sobre a capacidade dos 16 AMBH ultrapassar a membrana celular, os valores de Log P foram calculados in silico com a ajuda do programa ChemDraw Ultra 8.0 e os resultados dessas cálculos estão descritos na Figura 3.2.

A análise retro-sintética para a preparação destes dezesseis AMBH propostos está baseada na desconexão mostrada na Figura 3.3, via uma Retro-análise de Morita-Baylis-Hillman.

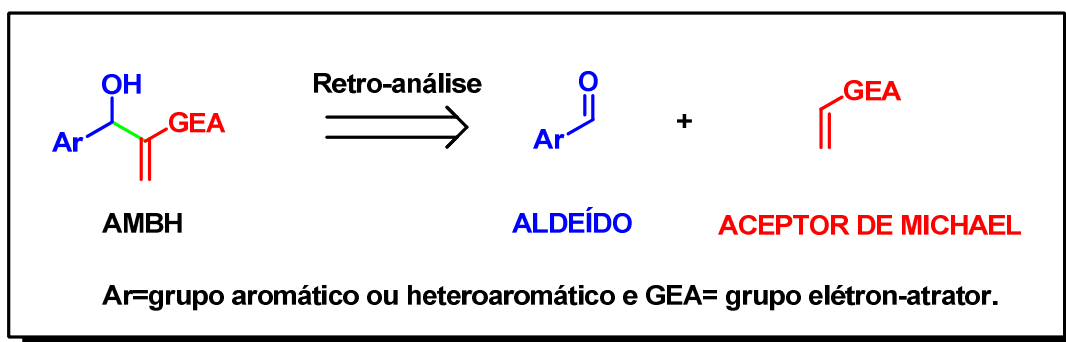


Figura 3.3 Retro-análise para os AMBH.

Serão utilizados oito aldeídos aromáticos substituídos como mostra a Figura 3.4, juntamente com dois alcenos ativados diferentes: o Acrilato de 2-hidroxietila **45** e o Acrilato de Propila **46**, mostrados na Figura 3.5.

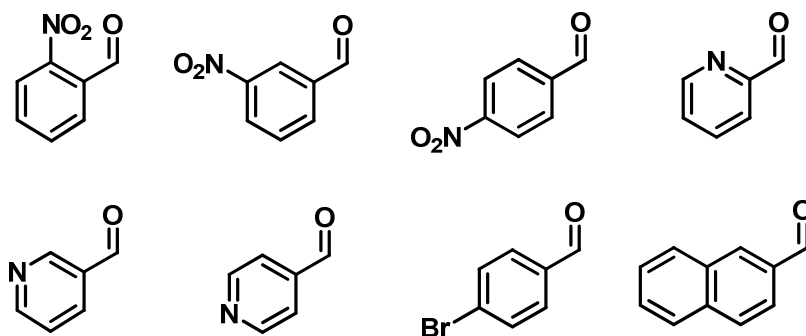


Figura 3.4 Aldeídos aromáticos substituídos utilizados neste trabalho.

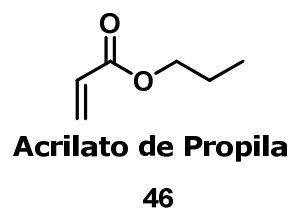
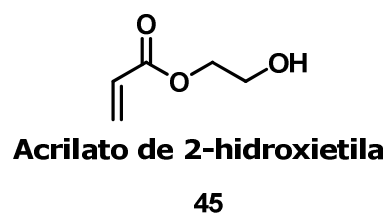


Figura 3.5 Aceptores de Michael utilizados neste trabalho.

Em seguida, estas moléculas serão enviadas para a avaliação *in vitro* contra a forma promastigotas de *L. amazonensis*. Estas bioavaliações serão realizadas no Laboratório de Leishmanioses, coordenado pela professora Dr^a. Márcia Rosa de Oliveira, pesquisadora do Departamento de Biologia Molecular da UFPB (DBM). Com os resultados da atividade leishmanicida dos compostos, poderemos então procurar entender melhor a relação entre a estrutura atividade dos compostos, bem como detectar alguns grupos farmacofóricos presentes.

Capítulo 4:

Resultados

e

Discussões

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção são apresentados os avanços e as dificuldades encontradas em cada etapa sintética desenvolvida neste trabalho.

4.1 Síntese dos adutos de Morita Baylis-Hillman utilizando o Acrilato de 2-hidroxietila (45)

As pesquisas foram iniciadas objetivando a síntese de oito adutos de Morita Baylis-Hillman, como mostra a Figura 4.1.

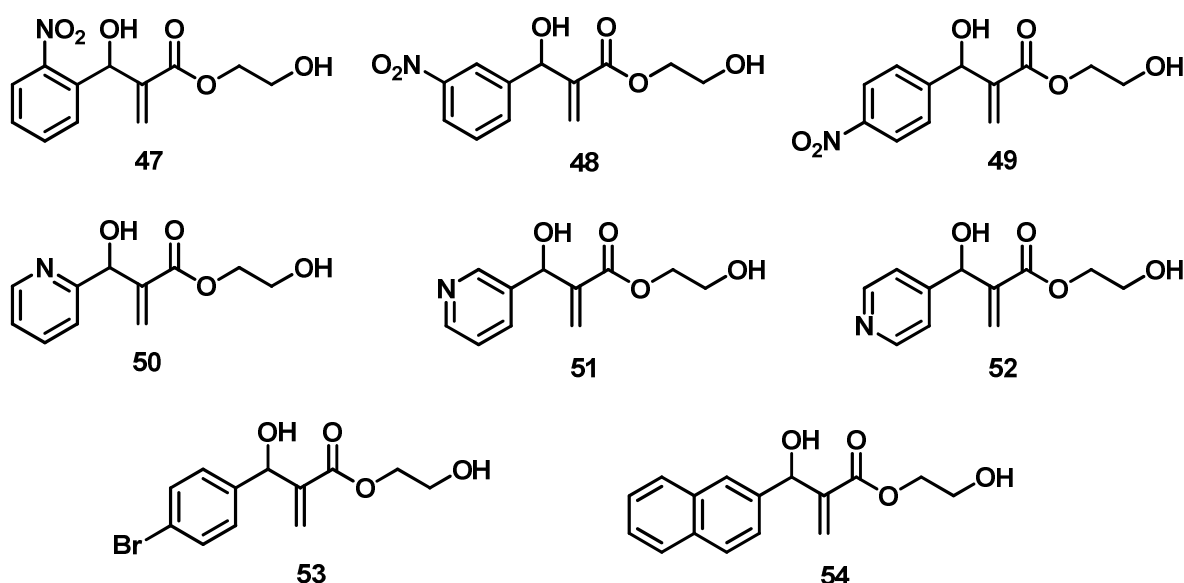
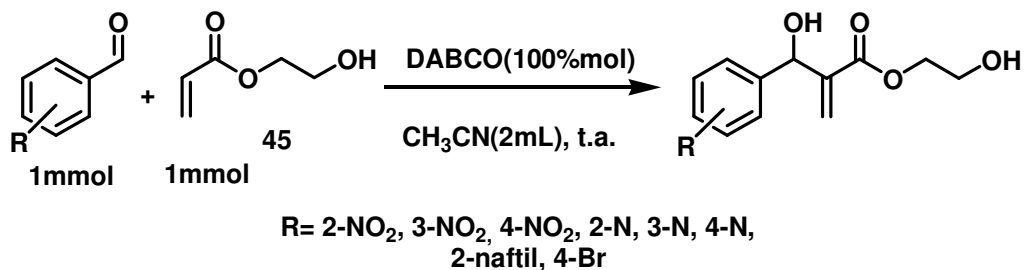


Figura 4.1 Adutos de Morita Baylis-Hillman sintetizados a partir do Acrilato de 2-hidroxietila (45).

A preparação destes adutos foi feita utilizando o Acrilato de 2-hidroxietila (45) comoceptor de Michael, conforme mostra o Esquema 4.1. Esta metodologia faz o uso de 1mmol do respectivo aldeído, junto com 1mmol do Acrilato de 2-hidroxietila (45) em 100%mol de DABCO,

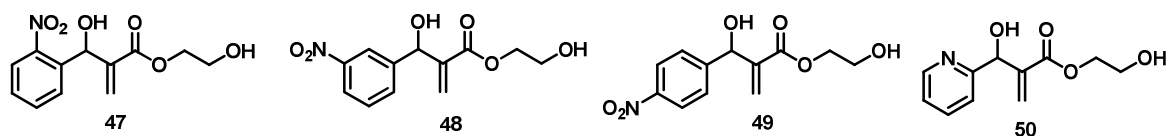
submetidos às condições de temperatura ambiente e acetonitrila (CH_3CN) como solvente.



Esquema 4.1 Metodologia para a preparação dos adutos utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.

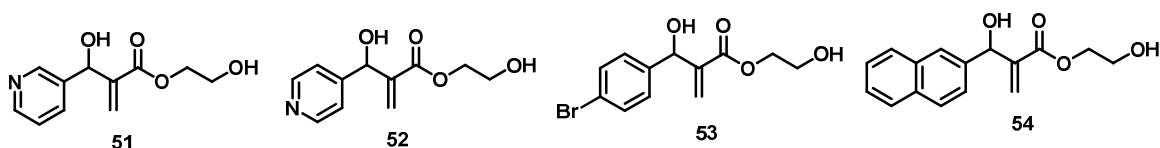
Estas reações foram acompanhadas pela técnica de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 Resultados da reação de preparação dos adutos usando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.



Entrada	Aduto	Tempo	Rendimento
1	47	24 horas	71%
2	48	24 horas	50%
3	49	18 horas	62%
4	50	28 horas	94%
5	51	29 horas	83%
6	52	18 horas	80%
7	53	15 dias	NR
8	54	25 dias	NR

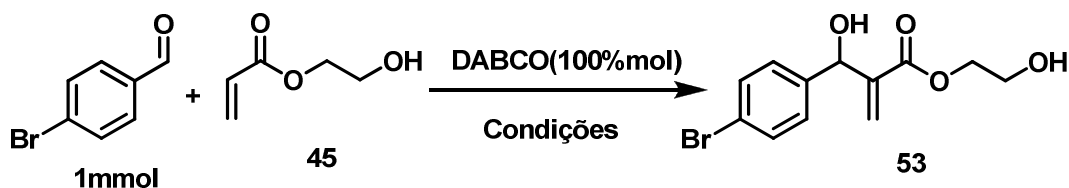
NR = não ocorreu reação



Pode-se ver na Tabela 4.1, que a metodologia experimental utilizada para a preparação dos adutos **47-52** foi satisfatória, apresentando tempo e rendimento consideráveis. No entanto, esta metodologia não foi efetiva para o preparo dos adutos **53** e **54** (Entradas 7 e 8, da Tabela 4.1), pois após vários dias de reação não houve formação de produto. Com isso buscou-se otimizar uma metodologia que tornasse viável a síntese destes dois adutos (**53** e **54**).

Sendo assim, iniciou-se um trabalho de otimização utilizando o 4-bromobenzaldeído como substrato, conservando as quantidades estequiométricas do aldeído e do DABCO, variando apenas as condições de reação, e em alguns casos a quantidade do Acrilato. Foram realizados sete diferentes tipos de experimentos, onde os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 Resultados da otimização para obtenção do aduto **53**.

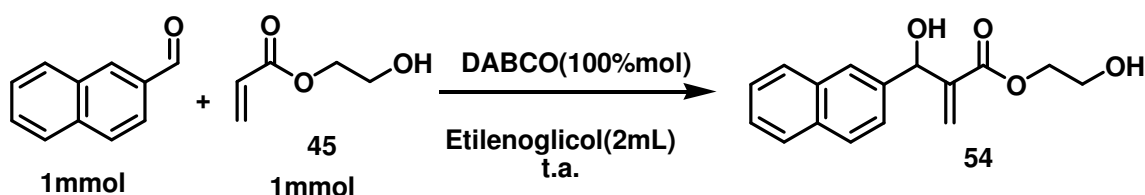


Entrada	Condições	Tempo	Rendimento
1	0°C, 2mmols do acrilato	8 dias	NR
2	t.a., 2mmols do acrilato	6 dias	NR
3	60°C, CH ₃ CN (2mL), 1mmol do acrilato	34 dias	NR
4	Microondas, 100°C, CH ₃ CN (2mL), 1mmol do acrilato	2 horas	NR
5	Terc-Butanol/H ₂ O 6:4 (2mL), t.a., 1mmol do acrilato	10 dias	NR
6	Isopropanol (2mL), t.a., 1mmol do acrilato	10 dias	NR
7	Etilenoglicol (2mL), t.a., 1mmol do acrilato	6 dias	67%

NR = não ocorreu reação

A Tabela 4.2 mostra que dos sete experimentos realizados apenas um foi efetivo para a obtenção de **53**, onde este fez a utilização do etilenoglicol como solvente prótico, apresentando um rendimento de 67% em 6 dias de reação (Entrada 7, Tabela 4.2).

A partir destes resultados, preparou-se o aduto **54** utilizando a metodologia descrita na Entrada 7 da Tabela 4.2, conforme mostra o Esquema 4.2.



Esquema 4.2 Metodologia para a preparação do aduto **54** utilizando Etilenoglicol como solvente a temperatura ambiente.

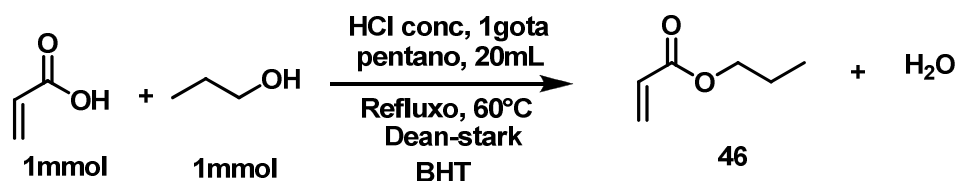
O aduto **54** foi preparado utilizando etilenoglicol como solvente em agitação magnética a temperatura ambiente, onde o tempo de reação para este aduto foi de 24 horas com um rendimento de 71%.

Estes últimos resultados podem ser avaliados de acordo com os mecanismos aceitos até a presente data. De acordo com McQuade¹⁵, a reação se processaria mais favoravelmente pelo uso de excesso de aldeído. De acordo com o mecanismo proposto por Aggarwal¹⁶, este excesso de aldeído não é necessário, se houver presença de solvente prótico, exatamente como o caso desenvolvido neste trabalho para os adutos **53** e **54**.

A parte da caracterização espectroscópica destes Adutos de Morita-Baylis-Hillman (**47-54**) estão descritos no capítulo 6: Parte Experimental.

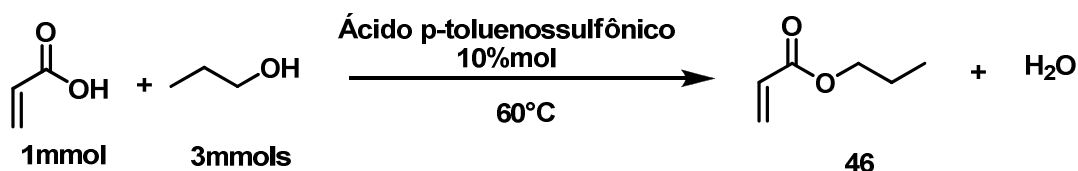
4.2 Síntese do Acrilato de Propila (46) utilizando Ácido Acrílico e Propanol

A segunda etapa de síntese deste trabalho envolveu uma reação de esterificação para a preparação do Acrilato de propila (**46**), que posteriormente foi utilizado como aceptor de Michael na síntese de mais oito AMBH. Foi proposto inicialmente a síntese deste Acrilato de acordo com a descrição do Esquema 4.3. Neste, utilizou-se o ácido acrílico, propanol, HCl concentrado como catalisador, pentano como solvente, em refluxo a 60°C (com a ajuda de um aparelho de Dean-Stark para a retirada de água) e uma pequena quantidade de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), como anti-polimerizante.



Esquema 4.3 Metodologia inicial de esterificação para a preparação do Acrilato de Propila.

Este protocolo não levou a formação do produto esperado, mas possivelmente a formação de um polímero. Logo, partiu-se para a busca de uma outra metodologia, que tornasse possível a preparação deste acrilato. Este novo método encontra-se descrita no Esquema 4.4.



Esquema 4.4 Metodologia para a preparação do Acrilato de Propila (**46**).

Esta metodologia utiliza ácido acrílico, propanol em excesso e ácido p-toluenossulfônico como catalisador, sob agitação magnética e aquecimento a 60°C. Este procedimento aparentemente mais simples do que o anterior mostrou-se mais eficiente, e a partir dele conseguiu-se obter o Acrilato de Propila (**46**). Ocorreram dificuldades na hora do isolamento, pois ao se tentar lavar a fase aquosa com uma solução de NaOH 10%, formava-se uma emulsão, que impossibilitava a separação das fases (orgânica - aquosa). Logo, modificou-se o isolamento passando a utilizar soluções geladas de NaOH 10% e NaCl saturada, onde este problema foi resolvido e conseguimos obter o Acrilato de Propila em 24 horas de reação com um rendimento de 98%, otimizando esta rota sintética.

A parte da caracterização espectroscópica deste Acrilato se encontra descrito no capítulo 6: Parte Experimental.

4.3 Síntese dos adutos de Morita Baylis-Hillman utilizando o Acrilato de Propila (46)

A última etapa de síntese deste trabalho foi a preparação de mais oito adutos de Morita Baylis-Hillman, utilizando o Acrilato de propila (**46**) (sintetizado anteriormente) como acceptor de Michael. A Figura 4.2 mostra estes oito novos alvos sintéticos.

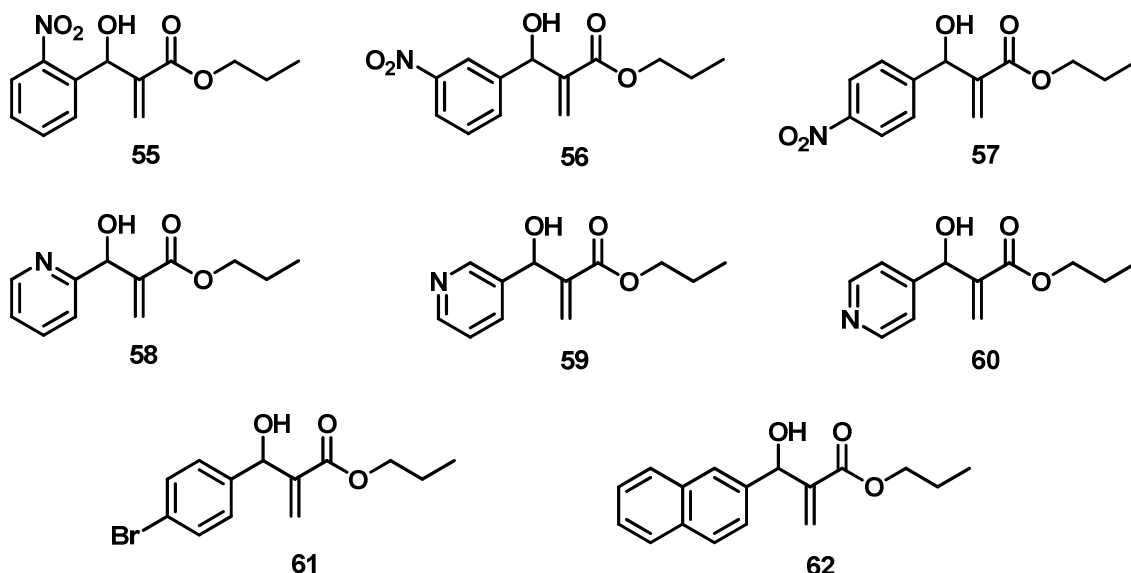
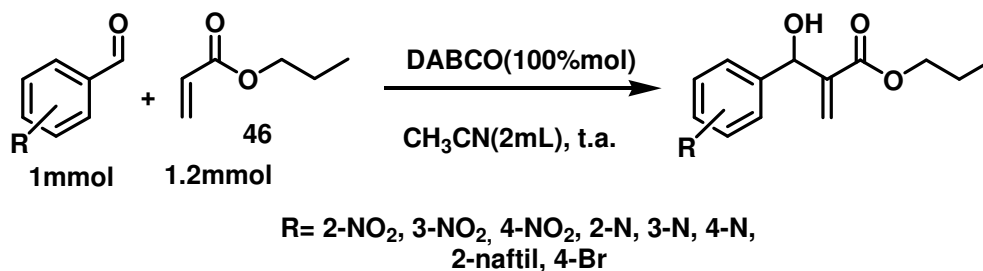


Figura 4.2 Adutos de Morita Baylis-Hillman sintetizados a partir do Acrilato de propila (**46**).

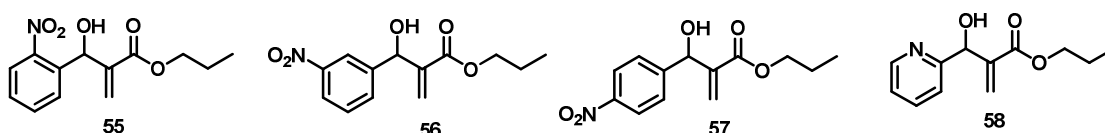
A síntese destes adutos foi preparada conforme mostra o Esquema 4.5, utilizando 1mmol do respectivo aldeído, 1.2mmol do Acrilato de propila (**46**) em 100%mol de DABCO, submetidos às condições de temperatura ambiente e acetonitrila (CH₃CN) como solvente.



Esquema 4.5 Metodologia para a preparação dos adutos utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.

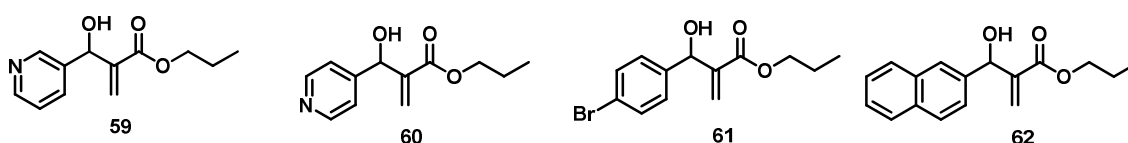
Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 Resultados da reação de preparação dos adutos usando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente.



Entrada	Aduto	Tempo	Rendimento
1	55	14 dias	27%
2	56	25 dias	25%
3	57	27 dias	22%
4	58	4 dias	70%
5	59	7 dias	80%
6	60	8 dias	66%
7	61	20 dias	NR
8	62	15 dias	NR

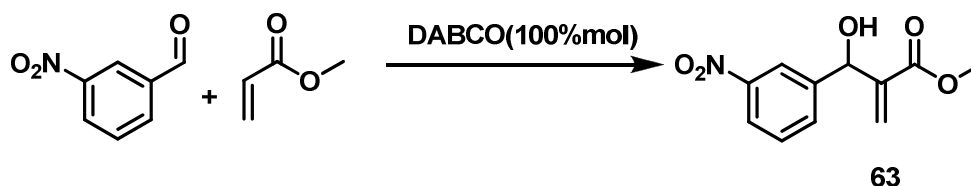
NR = não ocorreu reação



Pode-se ver na Tabela 4.3, que a metodologia experimental utilizada só apresentou resultados significativos para a preparação dos adutos **58**, **59** e **60**, com tempo e rendimento consideráveis. Este método não se mostrou efetivo para a preparação dos demais adutos, pois após vários

dias de reação houve pouca formação de produto para os adutos **55**, **56** e **57**, e não formação de produto para os adutos **61** e **62**. Com isso, buscou-se aperfeiçoar uma metodologia que tornasse viável a síntese dos adutos **55**, **56**, **57** (devido estes apresentarem um baixo rendimento e longos períodos reacionais), **61** e **62** (já que estes não apresentaram formação de produto).

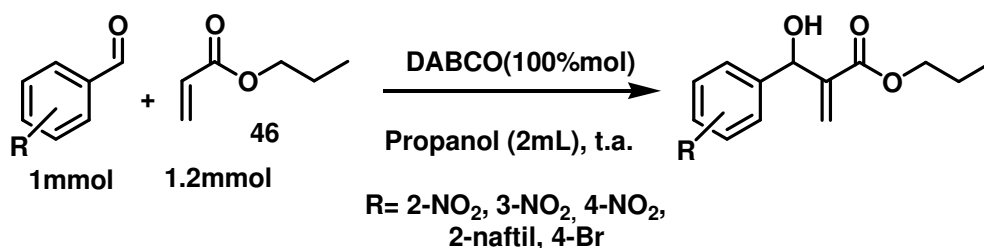
Propôs-se inicialmente a utilização de metanol como solvente prótico para a preparação do aduto **56**, tendo em mente a proposta mecanística estabelecida por Aggarwal⁴³, mas percebeu-se que este não funcionava apenas como carreador de prótons como propôs Aggarwall. Neste caso, ocorreu metanólise no acrilato de propila, gerando Acrilato de metila que ao reagir com o 3-nitrobenzaldeído formava o aduto **63**, mostrado no Esquema 4.6.



Esquema 4.6 Formação do aduto **63** a partir do acrilato de metila formado.

Este fato foi confirmado por espectro de RMN de ¹³C e ¹H(ver Espectro 58 e 59, páginas 103 e 104). Logo, a partir destes resultados e ainda tendo em mente a proposta de Aggarwal¹⁶ resolveu-se utilizar o propanol como solvente prótico, pois mesmo se houvesse o ataque deste álcool a carbonila do acrilato de propila, o Acrilato gerado ainda seria o Acrilato de propila.

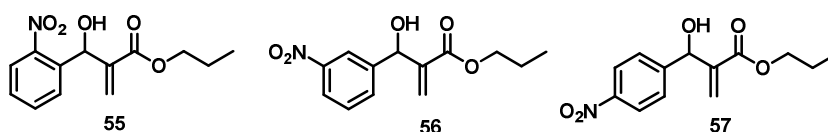
A partir daí, aplicou-se a metodologia mostrada no Esquema 4.7, na qual o propanol foi utilizado como solvente prótico a temperatura ambiente.



Esquema 4.7 Metodologia para a preparação dos adutos **55**, **56**, **57**, **61** e **62**, utilizando propanol como solvente à temperatura ambiente.

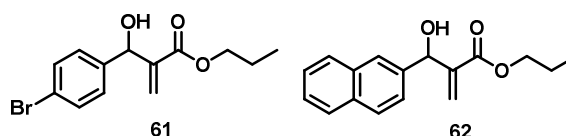
Os resultados obtidos a partir desta nova metodologia estão descritos na Tabela 4.4, onde se pode ver que este método foi satisfatório para a obtenção dos adutos **55**, **56**, **57**, **61** e **62**.

Tabela 4.4 Resultados da reação de preparação dos adutos **55**, **56**, **57**, **61** e **62** usando Propanol como solvente a temperatura ambiente.



Entrada	Aduto	Tempo	Rendimento
1	55	3 dias	68%
2	56	2 dias	73%
3	57	3 dias	97%
4	61	8 dias	64%
5	62	6 dias	60%

NR = não ocorreu reação



Estes últimos resultados foram satisfatórios, apresentando tempo e rendimento consideráveis, quando comparados aos resultados anteriores utilizando CH₃CN como solvente.

As partes de caracterização espectroscópica destes adutos estão descritos no capítulo 6: Parte Experimental.

A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma reação extraordinária. Nos dois mecanismos de reação proposto, é evidente que pequenas modificações nas condições experimentais, como a mudança do solvente aprótico para um prótico, pode mudar o caminho da reação e levar ao aparecimento e desaparecimento de produtos. Em obras independentes McQuade¹⁵ e Aggarwal¹⁶ apresentaram uma natureza dualista do mecanismo MBHR, que foi apoiada por Coelho e colaboradores através de experimentos em ESI-MS¹⁷. Neste trabalho também conseguimos observar a natureza dualística da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Capítulo 5:

Conclusão

5 CONCLUSÃO

- ✓ Neste trabalho foram desenvolvidas metodologias sintéticas em uma etapa de síntese para a síntese de 16 AMBH.
- ✓ Descrevemos a síntese de 16 inéditos AMBH inéditos na literatura (**47-62**) a partir Acrilato de Propila e do Acrilato de 2-Hidroxietila como aceptores de Michael, em bons a altos rendimentos, tempos reacionais moderados e em condições ecologicamente corretas.
- ✓ Neste trabalho conseguimos observar a natureza dualística da Reação de Morita-Baylis-Hillman, assim como foi proposto por McQuadee Aggarwal.

Capítulo 6:

Parte Experimental

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Materiais e Métodos

Neste trabalho foram utilizados aldeídos adquiridos da Acros, solventes adquiridos da Tedia e da Vetec e o Acrilato de 2-hidroxietila (**45**) adquirido da Aldrich, onde todos continham excelente grau de pureza e foram utilizados sem prévia purificação.

A formação dos produtos foi acompanhada pela técnica de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), onde foi utilizado cromatofolhas de alumínio da marca Macherey-Nagel, suportadas em Gel de Sílica 60 (fase estacionária), contendo indicador de fluorescência a 254nm, e uma mistura de Acetato de Etila / Hexano como fase móvel, sendo irradiadas em câmara de ultravioleta. A purificação dos produtos foi feita utilizando a técnica de cromatografia em coluna do tipo flash, utilizando gel de sílica (fase estacionária) da marca Acros, apresentando uma granulometria de 0.035 - 0.070mm, e uma mistura de Acetato de Etila / Hexano, como fase móvel.

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório da marca Fisaton.

Todos os AMBH sintetizados são inéditos e foram caracterizados mediante análise espectroscópica de RMN ^{13}C , RMN ^1H e Infravermelho. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos por dois tipos de aparelho, onde os AMBH **47, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 60**, juntamente com o Acrilato de Propila (**46**) foram caracterizados pelo aparelho Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C) em Clorofórmio deuterado (CDCl_3) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, e os AMBH **53, 54, 61, 62** foram caracterizados pelo aparelho Varian Inova (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C) em CDCl_3 , também utilizando o TMS como padrão interno.

Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos da seguinte forma: singlete (s), singlete largo (sl), dubleto (d), tripleto (t), sexteto (sex), duplo dubleto (dd), duplo duplo dubleto (ddd) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observados pelo uso da técnica de APT para o ressonância de 50MHz, onde são colocados em fase "para cima" carbonos quaternários e metilenos e em fase "para baixo" carbonos de metino e metila, já para o ressonância de 125MHz fez uso da técnica de DEPT, onde ele é formado por um "espectro principal", que é um espectro de ^{13}C normal, seguido de um segundo espectro, em que os picos dos carbonos CH_3 e CH estão para cima e os picos de CH_2 estão para baixo.

Os espectros de Infravermelho foram registrados no espectrômetro ABB BOMEM MB Seris B102 com resolução de 4cm^{-1} verredura/Escans.

6.2 Procedimento geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando o Acrilato de 2-hidroxietila (45)

Em um balão de 25mL, foi adicionado 1mmol do Arilaldeído, 1mmol (112mg) de DABCO e 1mmol (116mg) do Acrilato de 2-hidroxietila (**45**). Em seguida, 2mL de Acetonitrila foi adicionado ao meio reacional, que por sua vez foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (7:3). O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional à pressão reduzida, para a retirada da acetonitrila. Em seguida, a mistura reacional concentrada foi transferida para uma coluna cromatográfica contendo 10g de sílica gel flash previamente empacotada, utilizando inicialmente um eluente de Acetato de Etila/Hexano (3:7), seguido do aumento gradativo da polaridade da

fase móvel para 5:5, 7:3 e 9:1 de Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, e a obtenção do produto foi efetuada pela evaporação dos solventes em evaporador rotatório.

6.3 Procedimento para a preparação de 53 e 54 utilizando o Acrilato de 2-hidroxietila (45) e Etilenoglicol como solvente

Em um balão de 25mL, foi adicionado 1mmol do Arilaldeído, 1mmol (112mg) de DABCO e 1mmol (116mg) do Acrilato de 2-hidroxietila (**45**). Em seguida, 2mL de Etilenoglicol foi adicionado ao meio reacional, este por sua vez foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando como eluente acetato de etila/Hexano (7:3). O isolamento desta reação foi feito transferindo o meio reacional para um funil de separação, adicionando-se em seguida 20mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com 20mL de uma solução de NH_4Cl 10%, para a retirada do etilenoglicol. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. Em seguida, a mistura reacional concentrada foi transferida para uma coluna cromatográfica contendo 10g de sílica gel flash previamente empacotada, utilizando inicialmente um eluente de acetato de etila/Hexano (3:7), seguido do aumento gradativo da polaridade da fase móvel para 5:5, 7:3 e 9:1 de Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, e a obtenção do produto foi efetuada pela evaporação dos solventes em evaporador rotatório.

6.4 Procedimento para a preparação do Acrilato de Propila (46)

Em um balão de 50mL, foi adicionado 1mmol (72mg) de ácido acrílico, 3mmols (60mg) de propanol e 10%mol (19mg) de ácido p-toluenossulfônico. Esta reação foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 60°C. Após um dia de reação, resfriou-se a mistura reacional, e posteriormente iniciou-se o seu isolamento. O isolamento desta reação foi feito transferindo o meio reacional para um funil de separação com a ajuda de 15mL de diclorometano, em seguida a fase orgânica foi lavada com uma solução gelada de NaOH 10% (2 x 8mL) e posteriormente com uma solução saturada e gelada de NaCl (1 x 8mL). A fase orgânica foi separada da fase aquosa, seca em Na₂SO₄ e filtrada. O produto foi destilado a uma temperatura em torno de 70°C, utilizando um micro-destilador para a retirada apenas do diclorometano, e em seguida o produto foi encaminhado para análise espectroscópica.

6.5 Procedimento geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando o Acrilato Propila (46)

Em um balão de 25mL, foi adicionado 1mmol do Arilaldeído, juntamente com 1mmol (112mg) de DABCO e 1.2mmol (136mg) do Acrilato de Propila (**46**). Em seguida, 2mL de acetonitrila foi adicionado ao meio reacional. Este, por sua vez, foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando como eluente acetato de etila/Hexano (7:3). O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional à pressão reduzida, para a retirada da acetonitrila. Em seguida, a mistura reacional concentrada foi transferida para uma coluna cromatográfica contendo 10g

de sílica gel flash previamente empacotada, utilizando inicialmente um eluente de acetato de etila/Hexano (3:7), seguido do aumento gradativo da polaridade da fase móvel para 5:5, 7:3 e 9:1 de Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, e a obtenção do produto foi efetuada pela evaporação dos solventes em evaporador rotatório.

6.6 Procedimento para a preparação de 55, 56, 57, 61 e 62 utilizando o Acrilato de Propila (46) e Propanol como solvente

Em um balão de 25mL, foi adicionado 1mmol do Atrialdeído, juntamente com 1mmol (112mg) de DABCO e 1.2mmol (136mg) do Acrilato de Propila (**46**). Em seguida, 2mL de Propanol foi adicionado ao meio reacional. Este, por sua vez, foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A formação do produto foi acompanhada pela técnica CCDA, utilizando como eluente acetato de etila/Hexano (7:3). O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional à pressão reduzida, para a retirada do Propanol. Em seguida, a mistura reacional concentrada foi transferida para uma coluna cromatográfica contendo 10g de sílica gel flash previamente empacotada, utilizando inicialmente um eluente de acetato de etila/Hexano (3:7), seguido do aumento gradativo da polaridade da fase móvel para 5:5, 7:3 e 9:1 de Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, e a obtenção do produto foi efetuada pela evaporação dos solventes em evaporador rotatório.

6.7 Análises espectroscópicas dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman

Os espectros de RMN¹³C dos adutos de Morita-Baylis-Hillman seguem basicamente o mesmo padrão, apresentando algumas modificações quando comparada às porções dos Acrilatos e os substituintes do anel aromático. Podemos destacar nos espectros de ¹³C o aparecimento da formação da ligação carbono-carbono, referente à junção do aldeído ao acrilato (C₆ para os compostos que apresentam a porção Acrilato de 2-hidroxietila (**45**) e C₇ para os compostos que apresentam a porção do Acrilato de Propila (**46**)), outro ponto interessante seria também o aparecimento da carbonila de éster em torno de 166ppm.

Os espectros de RMN¹H dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (Figura 6.1, página 76), também apresentam basicamente o mesmo padrão, com raras alterações. Os compostos formados pela porção do Acrilato de 2-hidroxietila (**45**), apresentam mais protegidos dois tripletos referentes ao hidrogênios metilênicos e dois singletos largos referentes às duas hidroxilas presentes na molécula. Os compostos formados pela porção do Acrilato de Propila (**46**), apresentam mais protegidos um triplete e um sexteto, referente ao hidrogênios metilênicos, um outro triplete referente aos hidrogênios da metila, e um singleto largo referente ao hidrogênio da hidroxila.

Uma característica importante, presente em todos os adutos, são os deslocamentos químicos dos hidrogênios vinílicos H₄ e H₅, aparecendo como um singleto, presente em todos os adutos, demonstrando que estes prótons não são magneticamente equivalentes. O sinal do hidrogênio carbinólico H₇ aparece em todos os espectros, sendo encontrado na forma de um simples singleto em quase todos os espectros, com exceção dos adutos **61** e **62** que foram feitos em RMN de 500MHz, sendo possível observar o acoplamento do hidrogênio carbinólico com o hidrogênio do grupo hidroxila, que se desdobraram em um dubleto.

O aparecimento do sinal do hidrogênio carbinólico, junto com o aparecimento do sinal dos hidrogênios vinílicos confirmam o acoplamento dos aldeídos aromáticos aos seus respectivos acrilatos. Em regiões menos protegidas (7 a 8 ppm) encontram-se os hidrogênios ligados ao anel aromático, apresentando particularidades referentes aos diferentes substituintes.

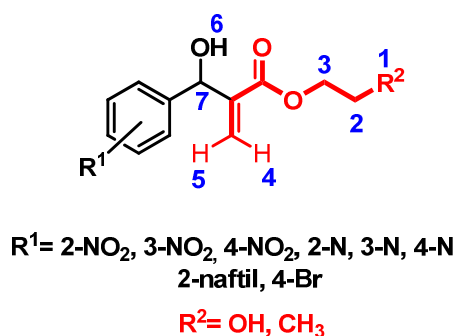
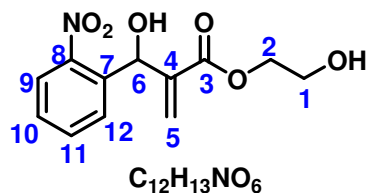


Figura 6.1 Adutos de Morita-Baylis-Hillman caracterizados por RMN¹H.

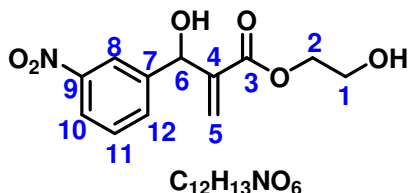
Os espectros de IV dos adutos de Morita-Baylis-Hillman mostraram a ocorrência de bandas largas na região de 3600-3100cm⁻¹ referente ao estiramento de ligações OH. Os espectros de IV também mostraram a presença de um estiramento forte em torno de 1710-1720cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C=O de éster α,β-conjugado. Abaixo estão mostrados todos os resultados das análises espectroscópicas de todos os adutos sintetizados neste trabalho.

6.7.1 Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (47)



RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 60.645(C₁); 66.533(C₂); 67.109(C₆); 124.582(C₉); 126.922(C₄); 128.637(C₁₂); 128.850(C₁₀); 133.586(C₁₁); 136.490(C₇); 141.375(C₅); 147.818(C₈); 166.116(C₃).
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 3.476(sl, 2H); 3.785(t, 2H, J=4.6Hz); 4.253(t, 2H, J=4.6Hz); 5.570(s, 1H); 6.239(s, 1H); 6.341(s, 1H); 7.447(ddd, 1H, J=8.2/7.3/1.4Hz); 7.640(ddd, 1H, J=7.6/7.4/1.2Hz); 7.789(d, 1H, J=7.8Hz); 7.944(dd, 1H, J= 8.0/1.2Hz). IV (cm⁻¹): 3390(O-H); 1714(C=O de Ester α,β -conjugado); 1525 e 1350 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

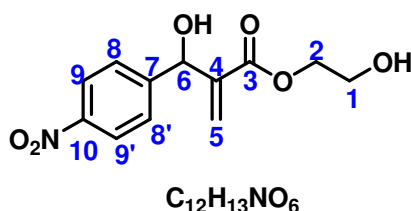
6.7.2 Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (48)



RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 60.585(C₁); 66.426(C₂); 71.937(C₆); 121.555(C₁₀); 122.719(C₈); 127.727(C₄); 129.355(C₁₁); 132.783(C₁₂); 141.301(C₅); 143.607(C₇); 148.168(C₉); 165.972(C₃).
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 2.786(sl, 1H); 3.778(t, 2H, J= 4.8Hz);

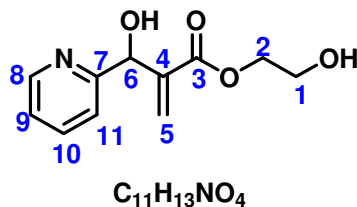
4.094(sl, 1H); 4.224(t, 2H, 3.0Hz); 5.654(s, 1H); 5.866(s, 1H); 6.422(s, 1H); 7.495(t, 1H, J=8.0Hz); 7.703(d, 1H, 7.8HZ); 8.104(ddd, 1H, J=8.2/2.0/1.0); 8.223(sl, 1H). IV (cm⁻¹): 3355 e 3326 (O-H); 1708(C=O de Ester α,β -conjugado); 1529 e 1350 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

6.7.3 Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (49)



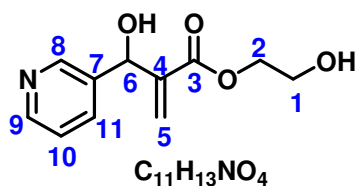
RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 60.751(C₁); 66.506(C₂); 72.397(C₆); 123.611(C₉ e 9'); 127.327(C₈ e 8'); 127.825(C₄); 141.085(C₅); 147.387(C₁₀); 148.527(C₇); 165.987(C₃). RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 2.761(sl, 2H); 3.814(t, 2H, J=4.6Hz); 4.259(t, 2H, J=4.4Hz); 5.657(s, 1H); 5.860(s, 1H); 6.440(s, 1H); 7.567(d, 2H, J=8.6Hz); 8.193(d, 2H, J=8.8Hz). IV (cm⁻¹): 3529 e 3371 (O-H); 1699(C=O de Ester α,β -conjugado); 1519 e 1350 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

6.7.4 Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (50)



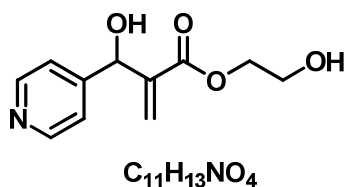
RMN¹³C-ATP ($CDCl_3$, 50 MHz, δ ppm): 59.990(C_1); 66.150(C_2); 72.077(C_6); 121.025(C_9); 122.542(C_{11}); 126.855(C_4); 137.030(C_{10}); 141.714(C_5); 147.714(C_8); 159.806(C_7); 165.663(C_3). RMN¹H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ ppm): 3.620(t, 2H, $J=4.4$ Hz); 4.093(m, 2H); 5.570(s, 1H); 5.846(s, 1H); 6.285(s, 1H); 7.108(m, 1H); 7.353(d, 1H, $J=8$ Hz); 7.604(ddd, 1H, $J=7.8/7.7/1.6$ Hz); 8.342(d, 1H, $J=5$ Hz). IV (cm^{-1}): 3344 (O-H); 1716(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.5 Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (51)



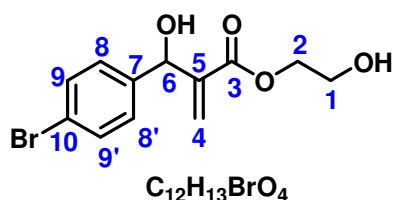
RMN¹³C-ATP ($CDCl_3$, 50 MHz, δ ppm): 59.973(C_1); 66.198(C_2); 69.804(C_6); 123.360(C_{10}); 126.284(C_4); 134.778(C_{11}); 137.685(C_7); 141.640(C_5); 147.754(C_9); 147.907(C_8); 165.579(C_3). RMN¹H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ ppm): 3.657(t, 2H, $J=4.8$ Hz); 4.100(t, 2H, $J=4.8$ Hz); 4.374 (sl, 2H); 5.522 (s, 1H); 5.873 (s, 1H); 6.310 (s, 1H); 7.181(m, 1H); 7.647(m, 1H); 8.272 (m, 1H); 8.385(sl, 1H). IV (cm^{-1}): 3336 (O-H); 1714(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.6 Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila (52)



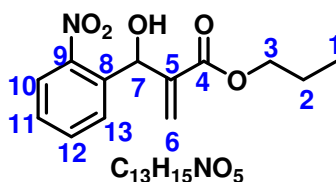
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 1.271(sl, 1H); 3.763 (sl, 1H); 3.852 (t, 2H, J=5Hz); 4.302 (t, 2H, J=5Hz); 5.559 (s, 1H); 5.893 (s, 1H); 6.464 (s, 1H); 7.346 (d, 2H, J=6.5Hz); 8.611 (d, 2H, J=6.0Hz). IV (cm⁻¹): 3309 (O-H); 1724(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.7 Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (53)



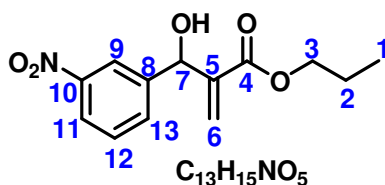
RMN¹³C-DEPT (CDCl₃, 125 MHz, δ ppm): 61.218(C₁); 66.714(C₂); 72.958(C₆); 122.110(C₁₀); 127.205(C₄); 128.519(C₈ e 8'); 131.846(C₉ e 9'); 140.492(C₅); 141.765(C₇); 166432(C₃). RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 1.789(sl, 1H); 3.041(sl, 1H); 3.824(t, 2H, J=4.5Hz); 4.278(t, 2H, J=4.5Hz); 5.553(s, 1H); 5.871(s, 1H); 6.416(s, 1H); 7.282(d, 2H, J=8.5Hz); 7.475(d, 2H, J=8.5Hz). IV (cm⁻¹): 3390 (O-H); 1712(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.10 Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (55)



RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 9.835(C₁); 21.348(C₂); 66.293(C₃); 67.227(C₇); 124.143(C₁₀); 125.880(C₅); 128.249(C₁₃); 128.432(C₁₁); 133.056(C₁₂); 135.782(C₈); 140.378(C₆); 147.906(C₉); 165.550(C₄).
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 0.846 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.590 (sex, 2H); 3.146(sl, 1H); 4.051(t, 2H, J=6.6Hz); 5.734(s, 1H); 6.164 (s, 1H); 6.371 (s, 1H); 7.447 (ddd, 1H, J= 7.6/ 7.2/ 1.6Hz); 7.626 (ddd, 1H, J=7.6/7.2/1.2Hz); 7.725(dd, 1H, J=7.8/1.6Hz); 7.932(dd, 1H, J=8.0/1.2Hz). IV (cm⁻¹): 3452 (O-H); 1712(C=O de Ester α,β -conjugado); 1527 e 1352 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

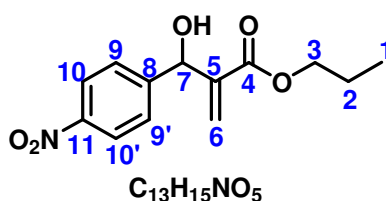
6.7.11 Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (56)



RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 9.887(C₁); 21.371(C₂); 66.397(C₃); 72.162(C₇); 121.123(C₁₁); 122.284(C₉); 126.553(C₅); 128.900(C₁₂); 132.253(C₁₃); 140.729(C₆); 143.298(C₈); 147.816(C₁₀); 165.552(C₄).
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 0.889(t, 2H, J=7.4Hz); 1.637(sex, 2H); 2.892(sl, 1H); 4.071(t, 2H, J=6.8Hz); 5.617(s, 1H); 5.897(s, 1H); 6.403(s, 1H); 7.509(t, 1H, J=8.0Hz); 7.732(d, 1H, J=7.8Hz); 8.125(ddd, 1H, J=8.2/2.2/1.0Hz); 8.243(sl, 1H). IV (cm⁻¹): 3473 (O-H); 1710(C=O

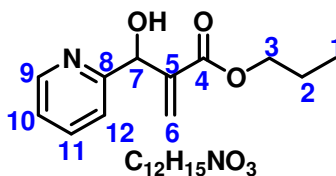
de Ester α,β -conjugado); 1531 e 1350 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO_2).

6.7.12 Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (57)



RMN^{13}C -ATP (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): 9.896(C_1); 21.381(C_2); 66.420(C_3); 72.330(C_7); 123.162(C_{10} e $10'$); 126.605(C_5); 126.892((C_9 e $9'$); 140.711(C_6); 146.953(C_{11}); 148.296(C_8); 165.574(C_4). RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): 0.896(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.639(sex, 2H); 2.852(sl, 1H); 4.075(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$); 5.615(s, 1H); 5.858(s, 1H); 6.391(s, 1H); 7.563(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 8.188(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$). IV (cm^{-1}): 3481 (O-H); 1712(C=O de Ester α,β -conjugado); 1523 e 1350 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO_2).

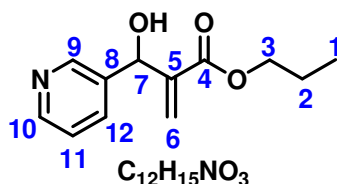
6.7.13 Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (58)



RMN^{13}C -ATP (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): 10.295(C_1); 21.761(C_2); 66.335(C_3); 72.166(C_7); 121.166(C_{10}); 122.565(C_{12}); 126.728(C_5); 136.945(C_{11}); 141.762(C_6); 148.077(C_9); 159.487(C_8); 166.081(C_4).

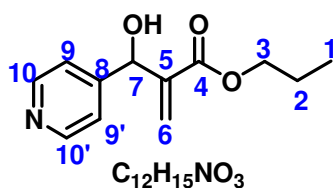
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 0.842(t, 3H, J=7.4Hz); 1.575(sex, 2H); 4.030(t, 2H, J=6.6 Hz); 5.581(s, 1H); 5.926(s, 1H); 6.335(s, 1H); 7.165(t, 1H, J= 6.2Hz); 7.379(d, 1H, J=7.8Hz); 7.640(ddd, 1H, J=7.6/ 7.6/ 1.4Hz); 8.491(d, 1H, J=4.8Hz). IV (cm⁻¹): 3151 (O-H); 1712(C=O de Ester α,β-conjugado).

6.7.14 Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (59)



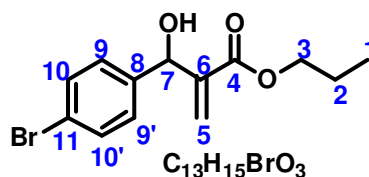
RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 9.976(C₁); 21.451(C₂); 66.263(C₃); 70.405(C₇); 123.106(C₁₁); 125.718(C₅); 134.304(C₁₂); 137.218(C₈); 141.372(C₆); 147.933(C₁₀); 148.205(C₉); 165.579(C₄); RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 0.837(t, 3H, J=7.4Hz); 1.581(sex, 2H); 4.014(t, 2H, J=6.8Hz); 4.543(sl, 1H); 5.553(s, 1H); 5.932(s, 1H); 6.360(s, 1H); 7.222(dd, 1H, J= 7.8/4.8Hz); 7.691(d, 1H, J=8.2Hz); 8.372(d, 1H, J=4.6Hz); 8.458(sl, 1H). IV (cm⁻¹): 3191 (O-H); 1714(C=O de Ester α,β-conjugado).

6.7.15 Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (60)



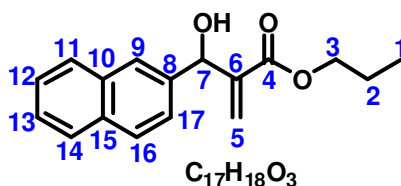
RMN¹³C-ATP (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 11.741(C₁); 23.217(C₂); 68.087(C₃); 73.088(C₇); 123.115(C₉ e 9'); 128.072(C₅); 142.842(C₆); 150.565(C₁₀ e 10'); 153.038(C₈); 167.313(C₄). RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 0.841(t, 3H, J=7.4Hz); 1.583(sex, 2H); 4.019(t, 2H, J=6.6Hz); 4.731(sl, 1H); 5.505(s, 1H); 5.909(s, 1H); 6.348(s, 1H); 7.294(d, 2H, J=6Hz); 8.403(d, 2H, J=5.6Hz). IV (cm⁻¹): 3.124 (O-H); 1708 (C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.16 Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (61)



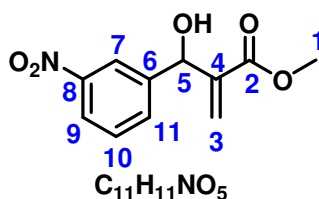
RMN¹³C-DEPT (CDCl₃, 125 MHz, δ ppm): 10.583(C₁); 22.101(C₂); 66.891(C₃); 73.117(C₇); 121.951(C₁₁); 126.430(C₅); 128.538(C₉ e 9'); 131.744(C₁₀ e 10'); 140.652(C₆); 142.008(C₈); 166.480(C₄). RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 0.924(t, 3H, J= 7.5); 1.661(sex, 2H); 3.158(d, 1H, J=6Hz); 4.097(t, 2H, J= 7.0); 5.520(d, 1H, J=5.5Hz); 5.826(s, 1H); 6.361(s, 1H); 7.273(d, 2H, J= 8.5Hz); 7.484(d, 2H, J= 8.5Hz). IV (cm⁻¹): 3446 (O-H); 1712(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.17 Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (62)



RMN¹³C-DEPT (CDCl₃, 125 MHz, δ ppm): 10.585(C₁); 22.103(C₂); 66.811(C₃); 73.698(C₇); 124.844(C₁₃); 125.753(C₁₂); 126.255(C₉); 126.374(C₅ e ₁₆); 127.883(C₁₁); 128.334(C₁₄); 128.408(C₁₇); 133.258(C₁₅); 133.481(C₁₀); 138.931(C₈); 142.366(C₆); 166.689(C₄). RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 0.904(t, 3H, J=7.5Hz); 1.648(sex, 2H); 3.226(d, 1H, J= 5.5Hz); 4.091(t, 2H, J= 7.0Hz); 5.753(d, 1H, J=5.5Hz); 5.879(s, 1H); 6.404(s, 1H); 7.492(m, 3H); 7.856(m, 4H). IV (cm⁻¹): 3446 (O-H); 1714(C=O de Ester α,β -conjugado).

6.7.18 Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (63)



RMN¹³C-DEPT (CDCl₃, 125 MHz, δ ppm): 53.645(C₁); 73.997(C₅); 122.956(C₉); 124.194(C₇); 128.703(C₄); 130.781(C₁₀); 134.096(C₁₁); 142.314(C₃); 145.011(C₆); 149.715(C₈); 167.792(C₁₇). RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 2.890 (sl, 1H); 3.713 (s, 3H); 5.605 (s, 1H); 5.889 (s, 1H); 6.384 (s, 1H); 7.839 (aromático, 4H).

Referências

REFERÊNCIAS

1. BASAVAIAH, D., RAO, K. V., REDDY, R. J., The Baylis-Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry, **Chemical Society Review**, 36, 1581, 2007.
2. MEIJERE, A., DIEDERICH, F., **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**. Ed. WILEY-VCH, ed. 2, v. 2, p. 619-667, 2004.
3. MA, G. N., JIANG, J. J., SHI, M., WEIB, Y., Recent extensions of the Morita-Baylis-Hillman reaction, **Chem. Commun.**, DOI: 10.1039/b909405a, 5496-5514, 2009.
4. DECLERCK, V., MARTINEZ, J., LAMATY, F., Aza-Baylis-Hillman Reaction, **Chemical Reviews**, 109 (1), 1-48, 2009.
5. BASAVAIAH, D., RAO, J., SATYANARAYANA, T., Recent advances in Baylis-Hillman reactions and applications, **Chemical Society Reviews**, 103(3), 811, 2003.
6. LENARDÃO, J. E., FREITAG, R. A., DABDOUB, M. J., BATISTA, A. C. F., SILVEIRA, C. C., "Green Chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa, **Química Nova**, 26, 123, 2003.
7. DE SOUZA, R. O. M. A., MEIRELES, B. A., AGUIAR, L. C. S., VASCONCELLOS, M. L. A. A., Hexamethylenetetramine as a Cheap and Convenient Alternative Catalyst in the Baylis-Hillman Reaction: Synthesis of Aromatic Compounds with anti-Malarial Activity, **Synthesis**, 10: 1595, 2004.
8. OCTAVIO, R., DE SOUZA, M. A., VASCONCELLOS, M. L. A. A., The use of DMAP as catalyst in the Baylis-Hillman reaction between methyl acrylate and aromatic aldehydes, **Synthetic Communications**, 33, 1383, 2003.
9. COELHO, F. A. S., ALMEIDA, W. P., VERONESE, D., MATEUS, C. R., LOPES, E., SILVEIRA, G. P. C. E., ROSSI, R. C., PAVAM, C. H., Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations, **Tetrahedron**, 58, 7437, 2002.
10. DE SOUZA, R. O. M. A., FREGADOLLI, P. H., AGUIAR, L. C., GONÇALVES, K. M., PEREIRA, V. L. P., FILHO, L. C., ESTEVES, P. M., VASCONCELLOS, M. L. A. A., ANTUNES, O. A. C.,

Hexamethylenetetramine-Ionic Liquids Combined System to Promote Baylis Hillman Reactions, **Organic Chemistry**, 3, 936, 2006.

11. BAYLIS, A. B., HILLMAN, M. E. D., **Chemical Abstr.**, 77, 34174q, 1972.

12. DREWES, S. E., EMSLIE, N. D., Necic acid synthons. Part 1. Total synthesis of integerrinecic acid, **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 1, 9, 2079, 1982.

13. HOFFMAN, H. M. R., RABE, J., DABCO-catalyzed couplings of acrylic acid esters with aldehydes. 1. Synthesis of 2-(1-hydroxyalkyl)acrylic acid esters; simple three-step synthesis of mikanecic acid, **Angewandte Chemie**, 95, 795, 1983.

14. HILL, J. S., ISAACS, N. S., Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives, **Phys. Org. Chem**, 3, 285, 1990.

15. a) MCQUADE, D. T., PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., JUNG, H. M., Baylis- Hillman mechanism: a new interpretation in aprotic solvents, **Organic Letters**, 7,147, 2005a. b) MCQUADE, D. T., PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., WALKER, B. J., A new interpretation of the Baylis Hillman mechanism, **Journal Organic Chemistry**, 70, 3980, 2005b.

16. AGGARWAL, K. V., ROBIETTE, R. L., HARVEY, J. N., Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 15513, 2007.

17. AMARANTE, G. W., MILAGRE, H. M. S., VAZ, B. G., VILACHÃ, B. R. F., EBELIN, M. N., COELHO, F., Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry, **J. Org. Chem.**, 74, 3031, 2009.

18. KUNDU, M. K., SUNDAR, N., KUMAR, S. K., BHAT, S. V., BISWAS, S. V. N., Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 9, 731, 1999.

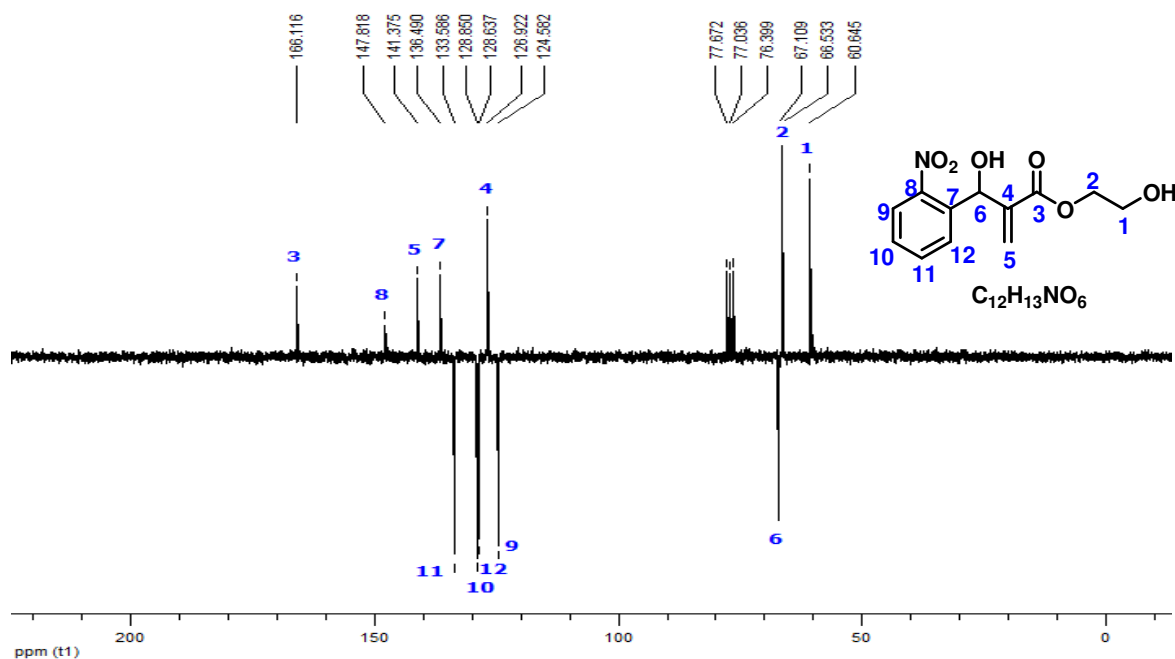
19. NARENDER, P., SRINIVAS, U., GANGADASU, B., BISWAS, S., RAO, V. J., Anti-malarial activity of Baylis-Hillman adducts from substituted 2-chloronicotinaldehydes, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 15, 5378, 2005.

20. VASCONCELLOS, M. L. A. A., SILVA, T. M. S., CÂMARA, C. A., MARTINS, R. M., LACERDA, K. M., LOPES, H. M., PEREIRA, V. L. P., DE SOUZA, R. O. M. A., CRESPO, L. T. C., Baylis-Hillman adducts with molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata*, **Pest Manage. Sci.**, 62, 288, 2006.

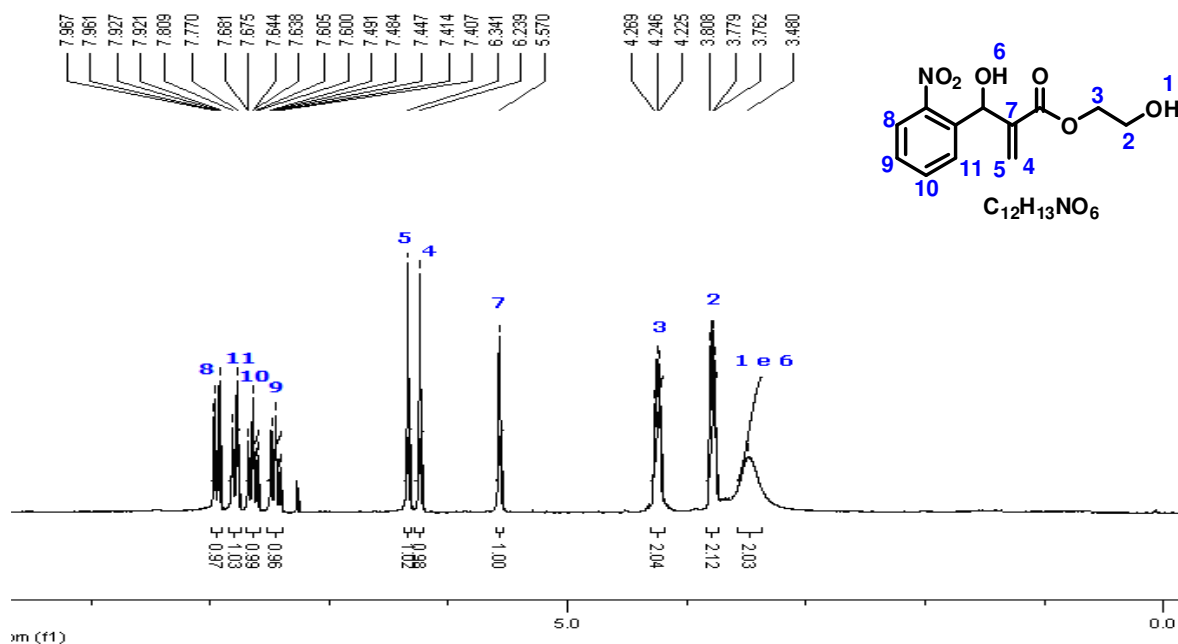
21. KOHN, L. K., PAVAM, C. H., VERONESE, D., COELHO, F., De CARVALHO, J. E., ALMEIDA, W. P., Antiproliferative effect of Baylis-Hillman adducts and a new phthalide derivate on human tumor cell lines, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 41, 738, 2006.
22. DE SOUZA, R. O. M. A., PEREIRA, V. L. P., MUZITANO, M. F., FALCÃO, C. A. B., ROSSI-BERGMANN, B., FILHO, E. B. A., VASCONCELLOS, M. L. A. A., High selective leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl) propanenitrile and analogous compounds, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 42, 99, 2007.
23. BARBOSA, T. P., JUNIOR, C. G. L., SILVA, F. P. L., LOPES, H. M., FIGUEIREDO, L. R. F., SOUSA, S. C. O., BATISTA, G. N., SILVA, T. G., SILVA, T. M. S., OLIVEIRA, M. R., VASCONCELLOS, M. L. A. A., Improved synthesis of seven aromatic Baylis-Hillman adducts (BHA): Evaluation against *Artemia salina* Leach. and *Leishmania chagasi*, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 44, 1726, 2009.

Espectros

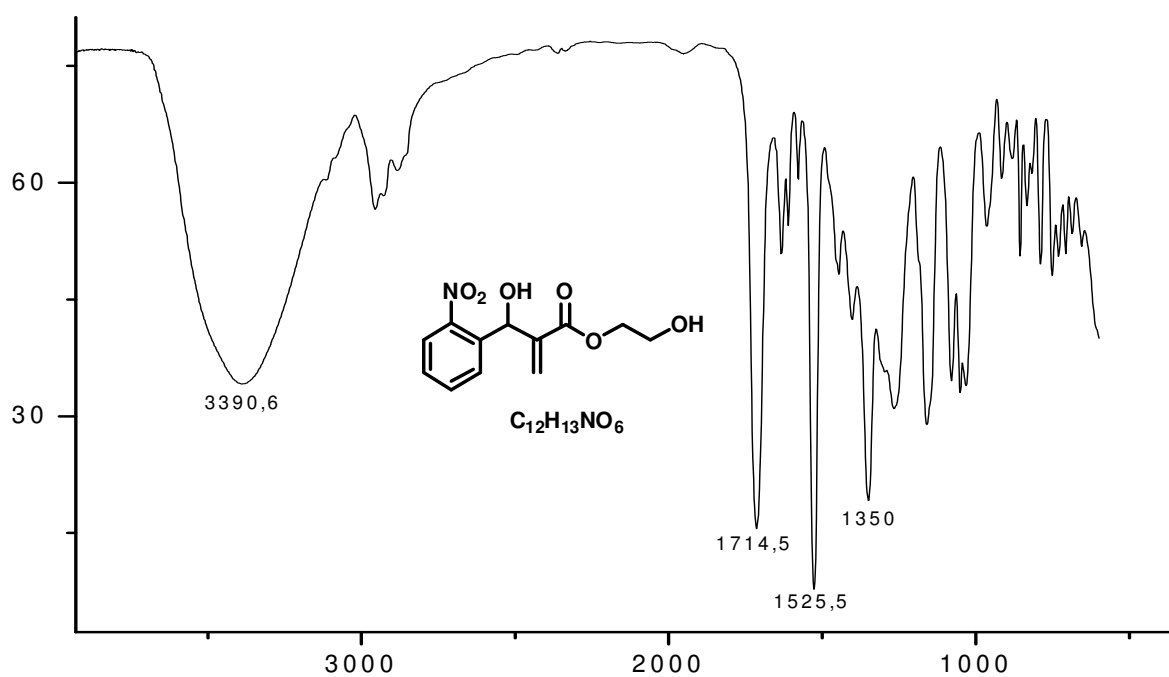
ESPECTROS



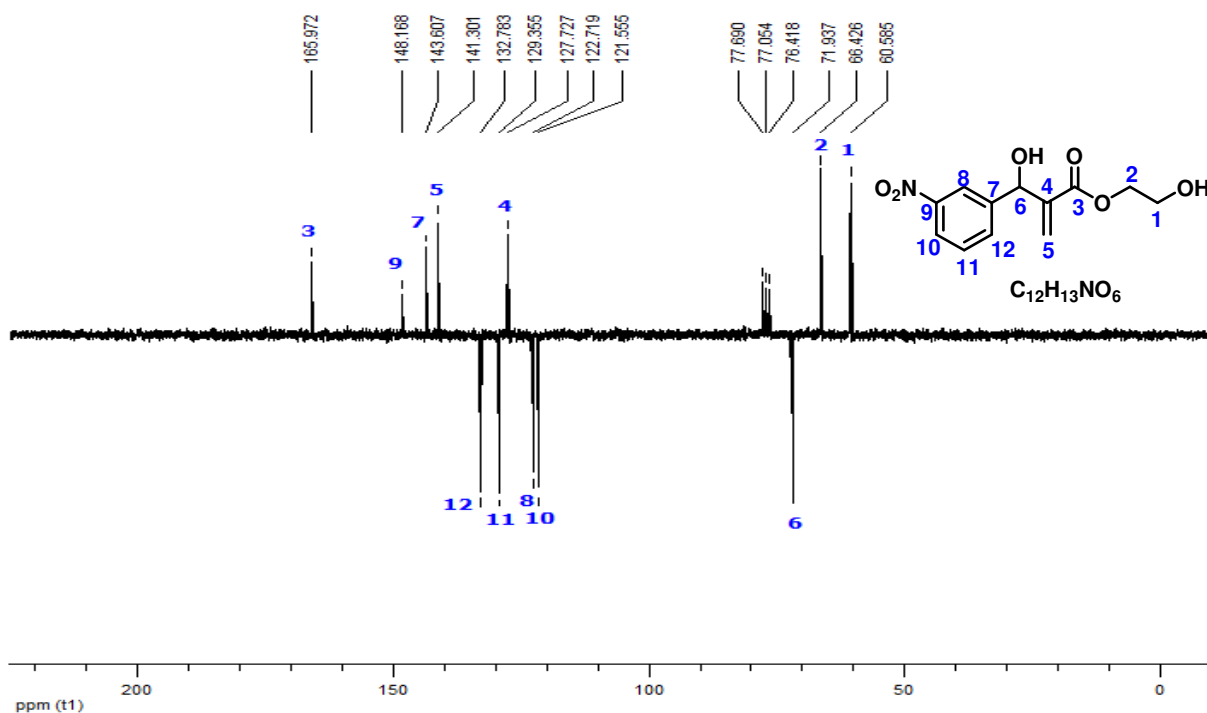
Espectro 1 Espectro de RMN¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**47**).



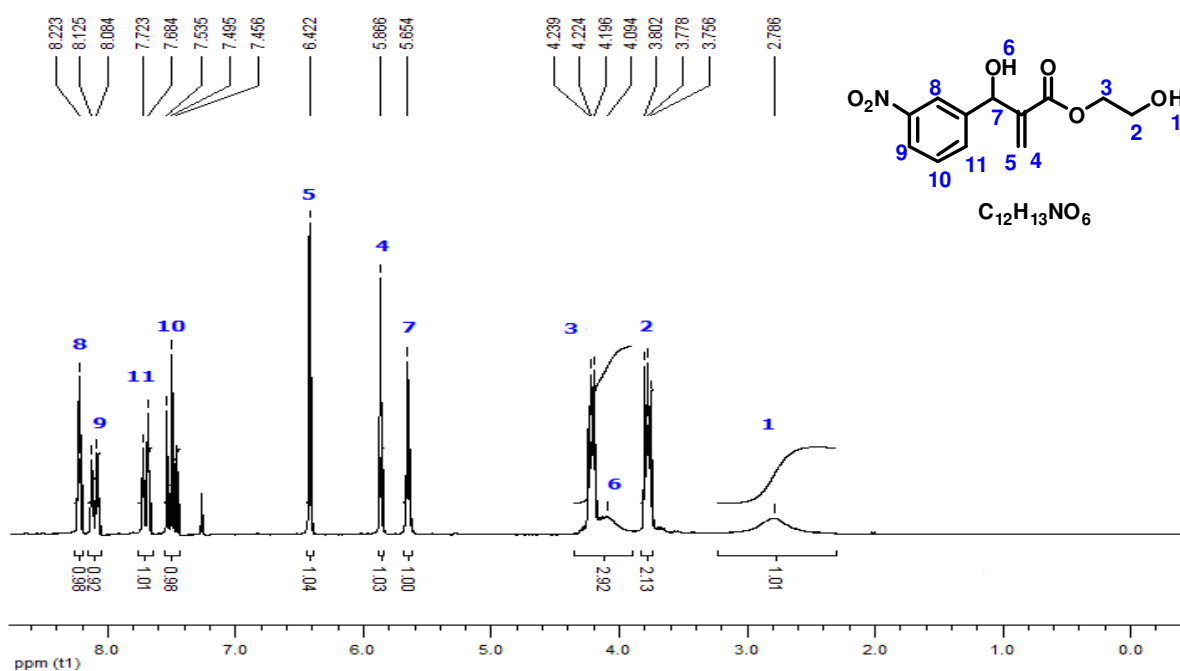
Espectro 2 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**47**).



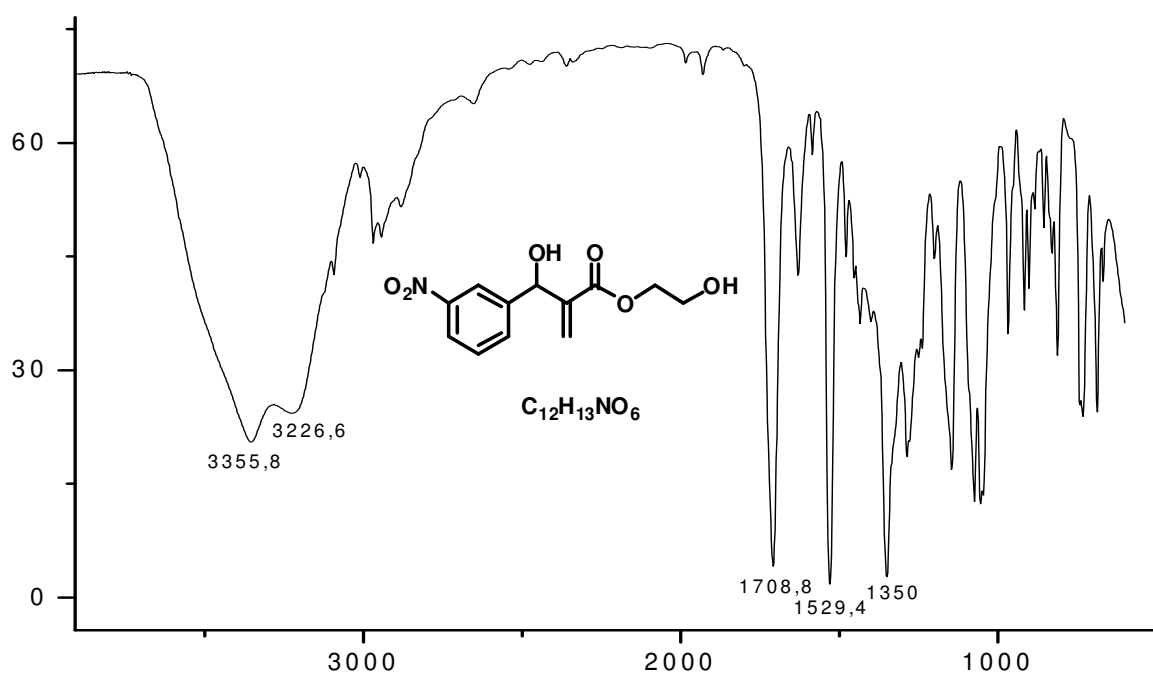
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**47**) em cm^{-1} .



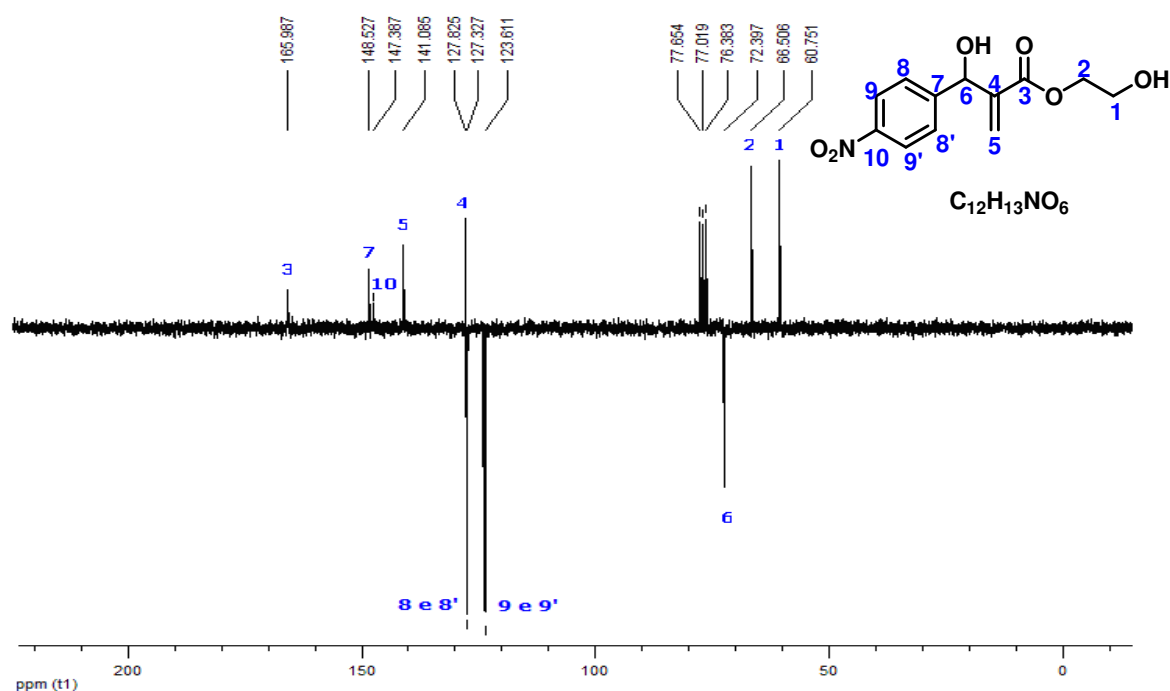
Espectro 4 Espectro de RMN ^{13}C -APT($CDCl_3$, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**48**).



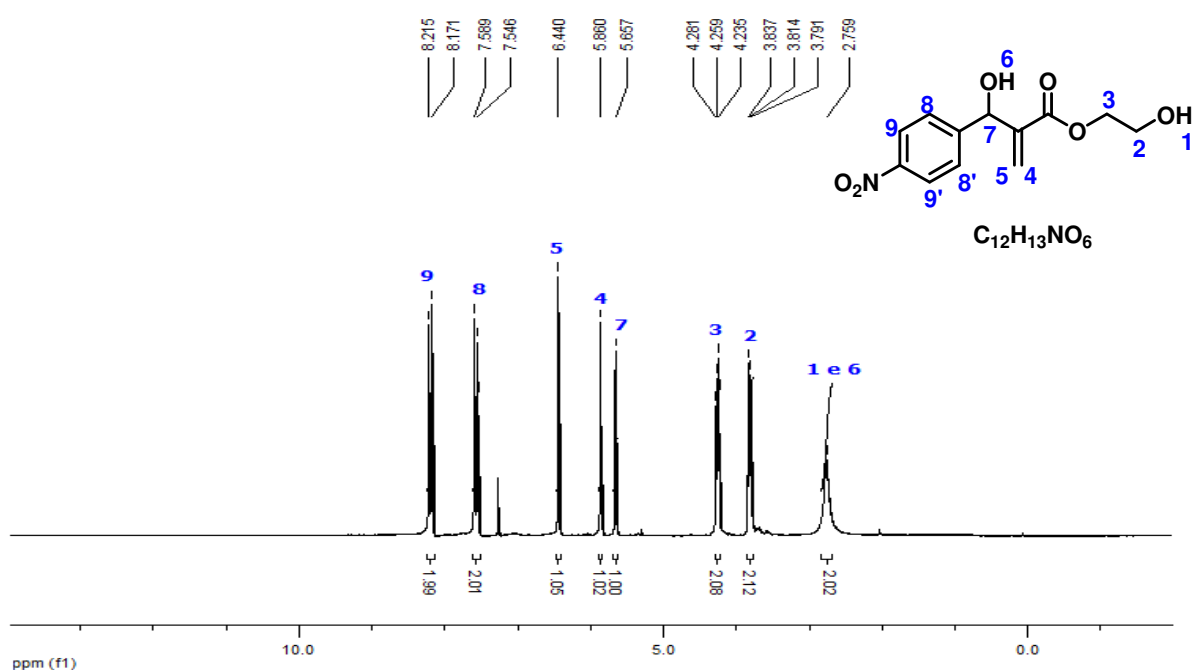
Espectro 5 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**48**).



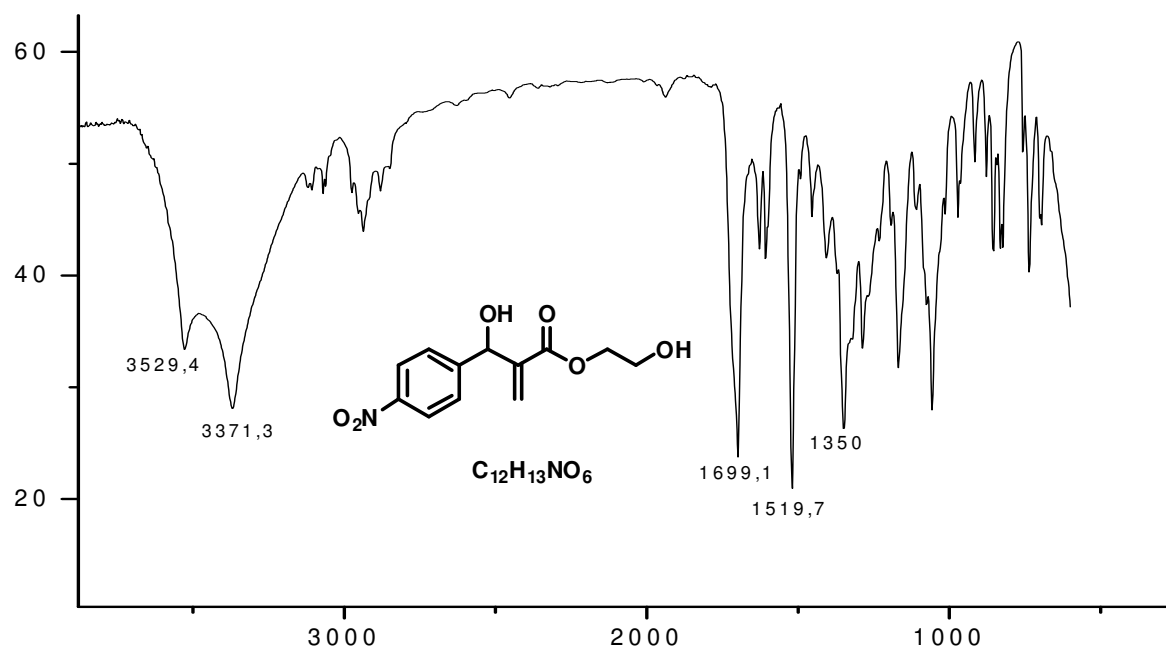
Espectro 6 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**48**) em cm⁻¹.



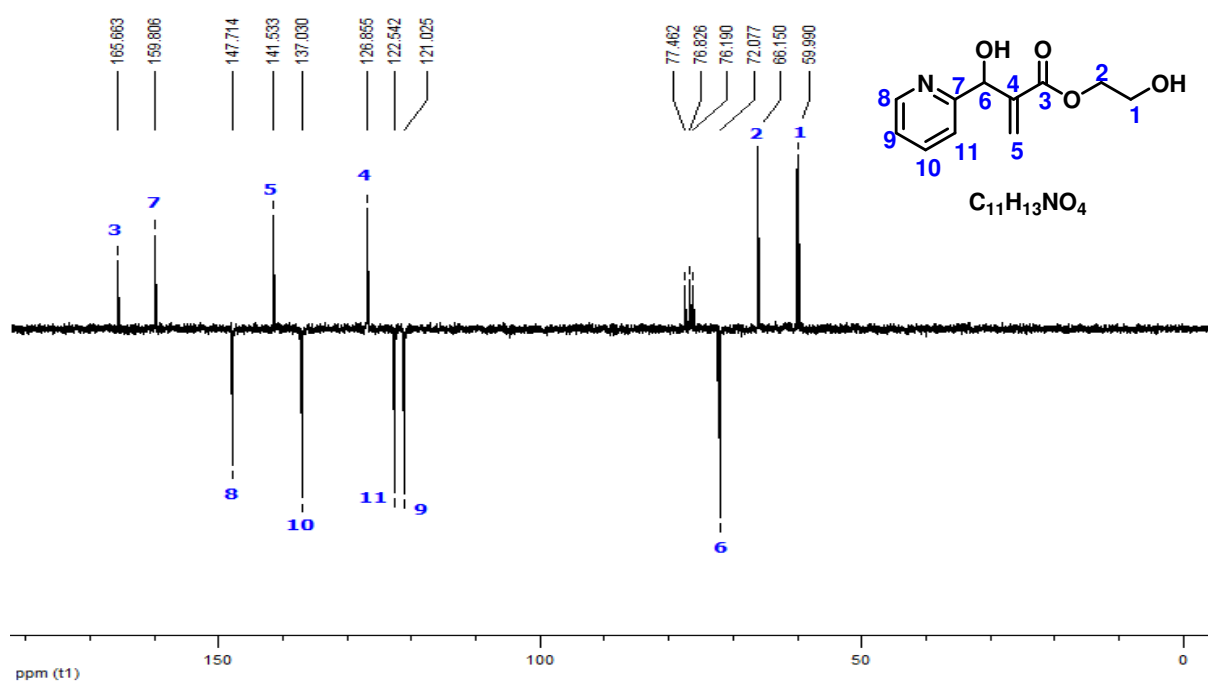
Espectro 7 Espectro de RMN ^{13}C -APT($CDCl_3$, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**49**). [2-



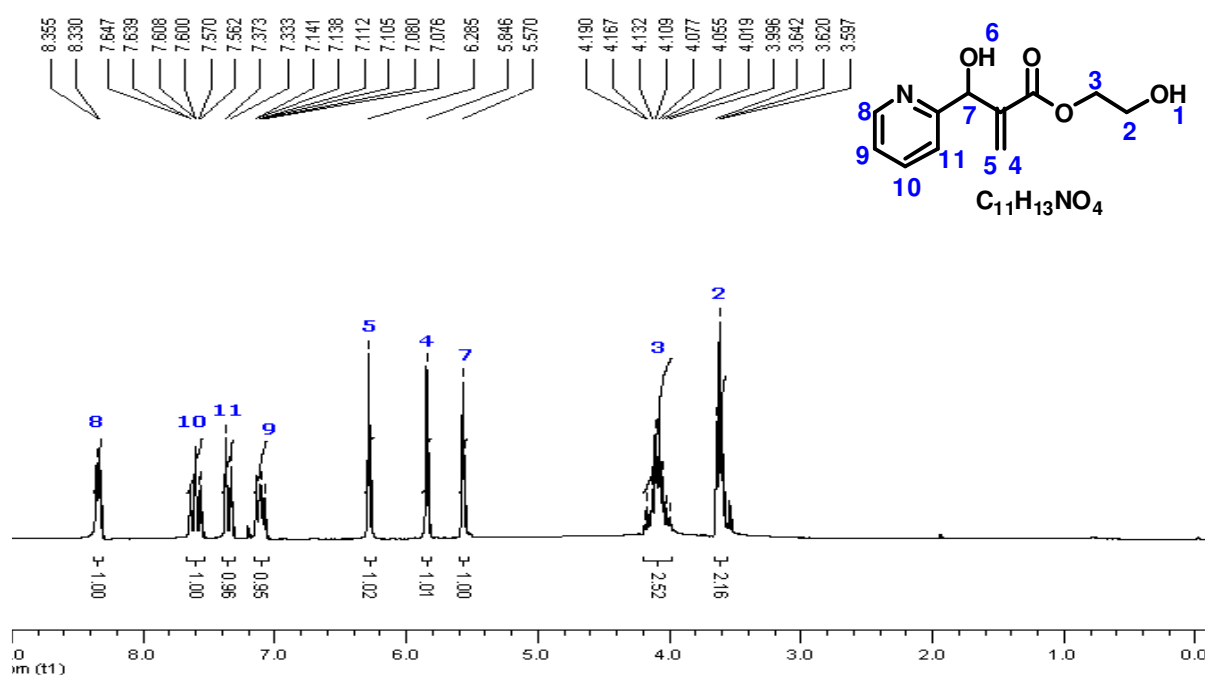
Espectro 8 Espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**49**).



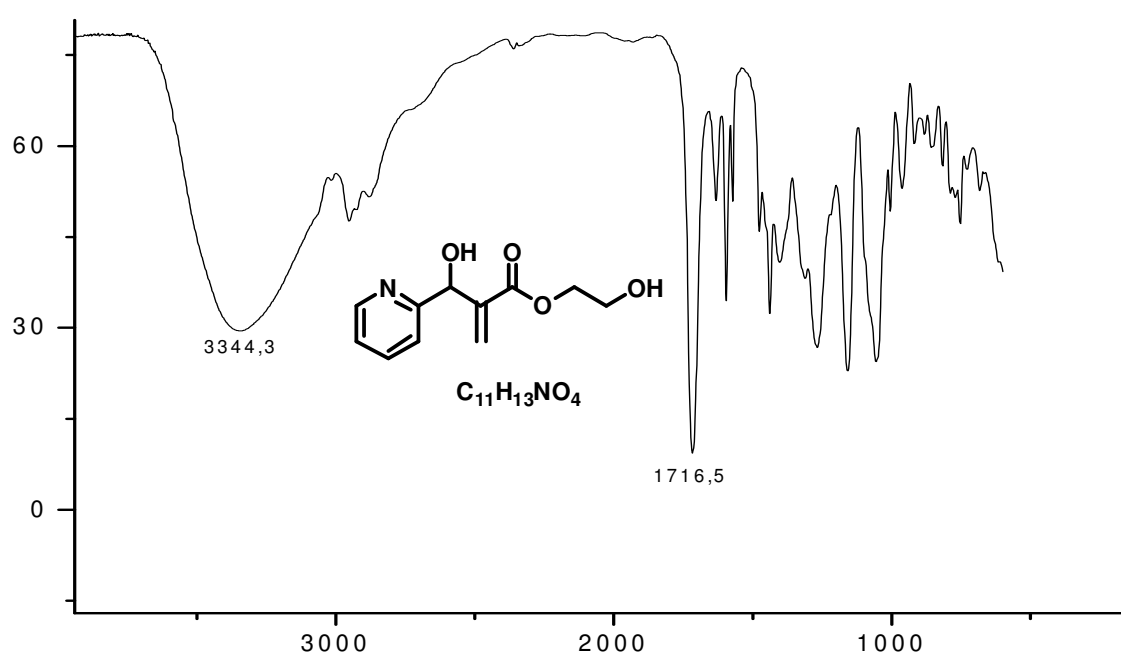
Espectro 9 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)] de 2-hidroxietila (**49**) em cm⁻¹.



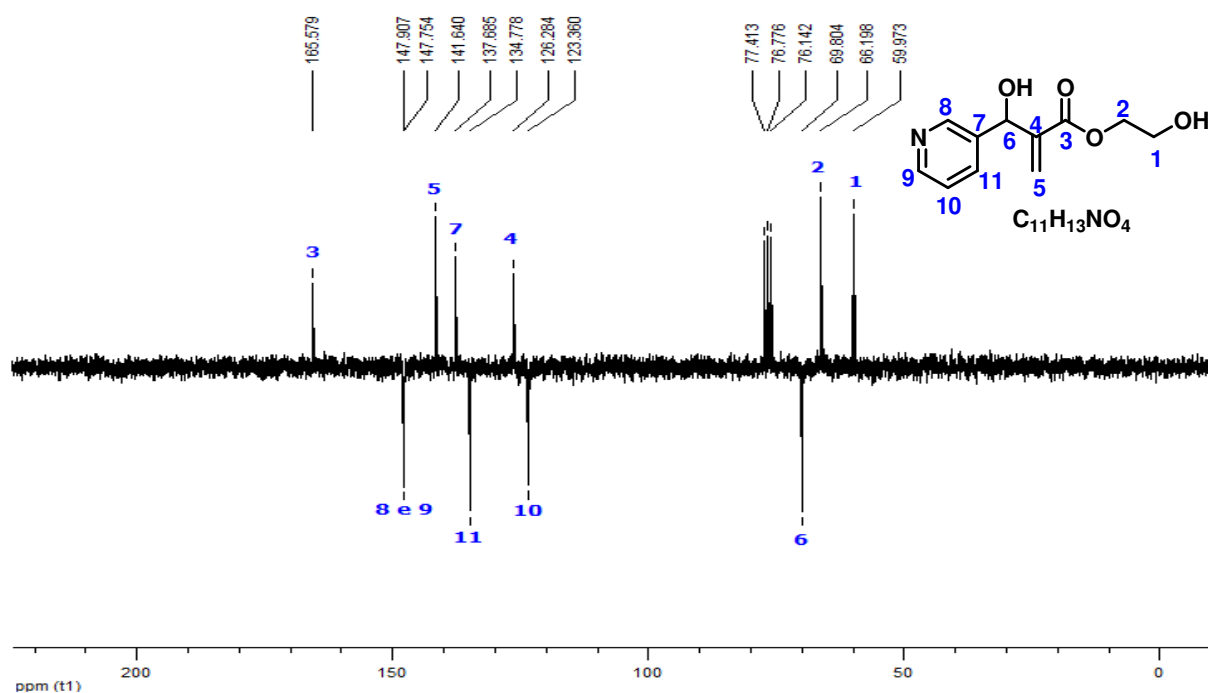
Espectro 10 Espectro de RMN¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**50**).



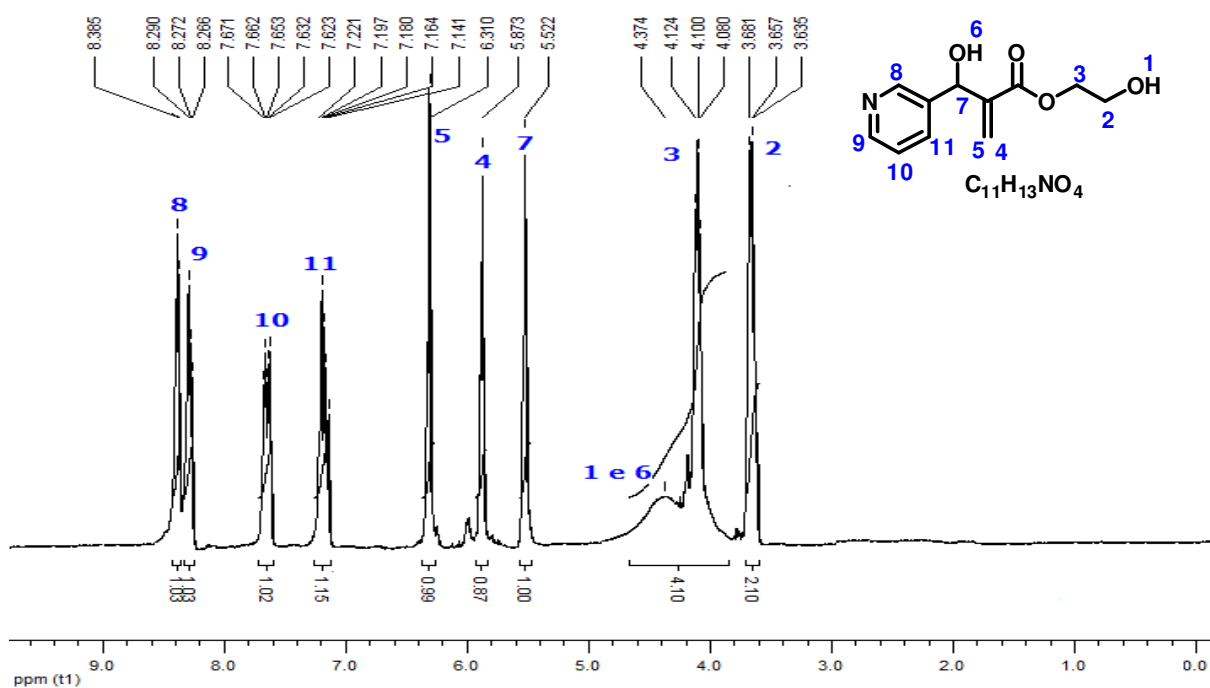
Espectro 11 Espectro de $RMN^1H(CDCl_3, 200\text{ MHz})$ do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**50**).



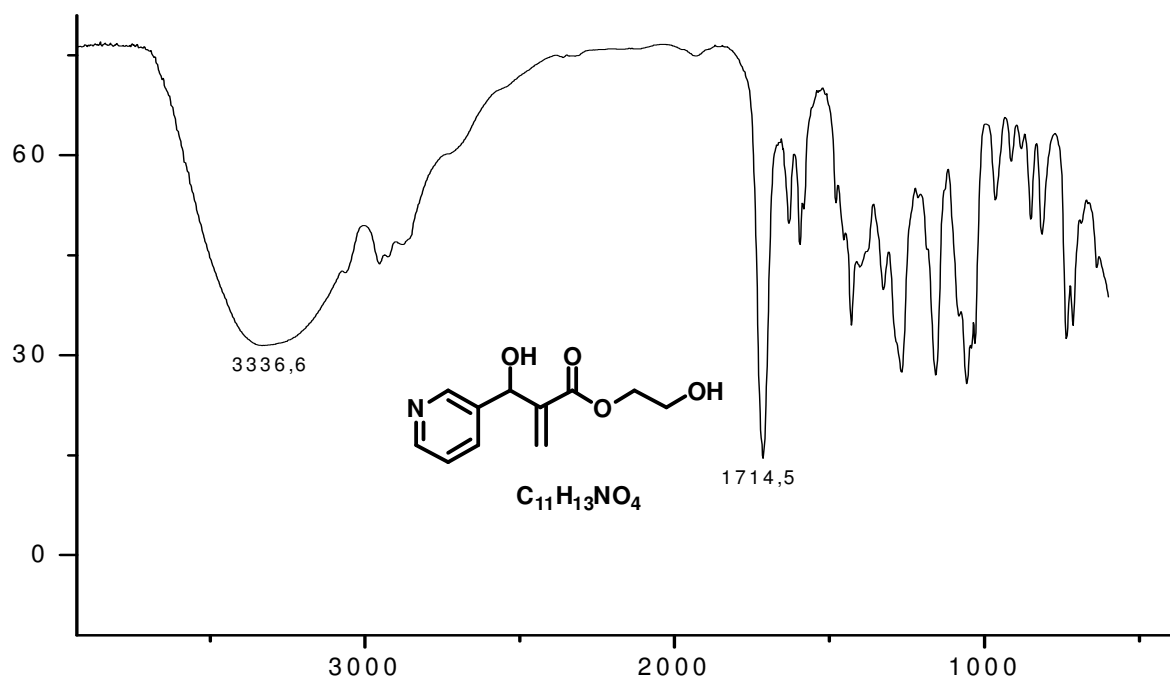
Espectro 12 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**50**) em cm^{-1} .



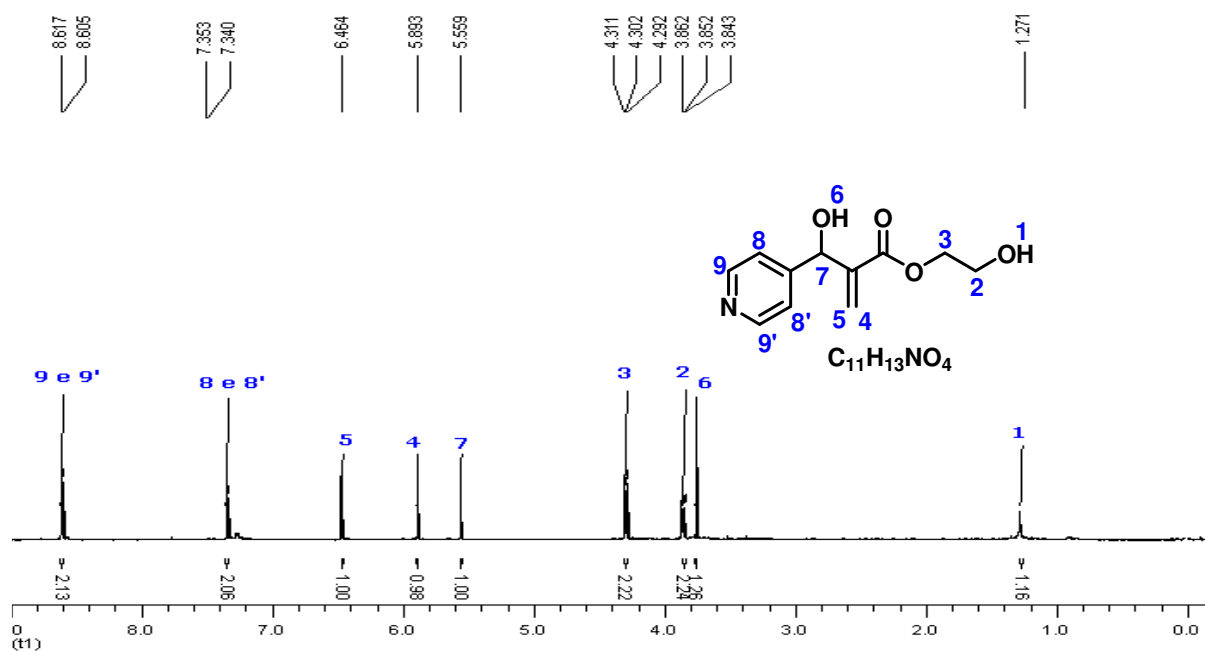
Espectro 13 Espectro de RMN¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (**51**). [2-



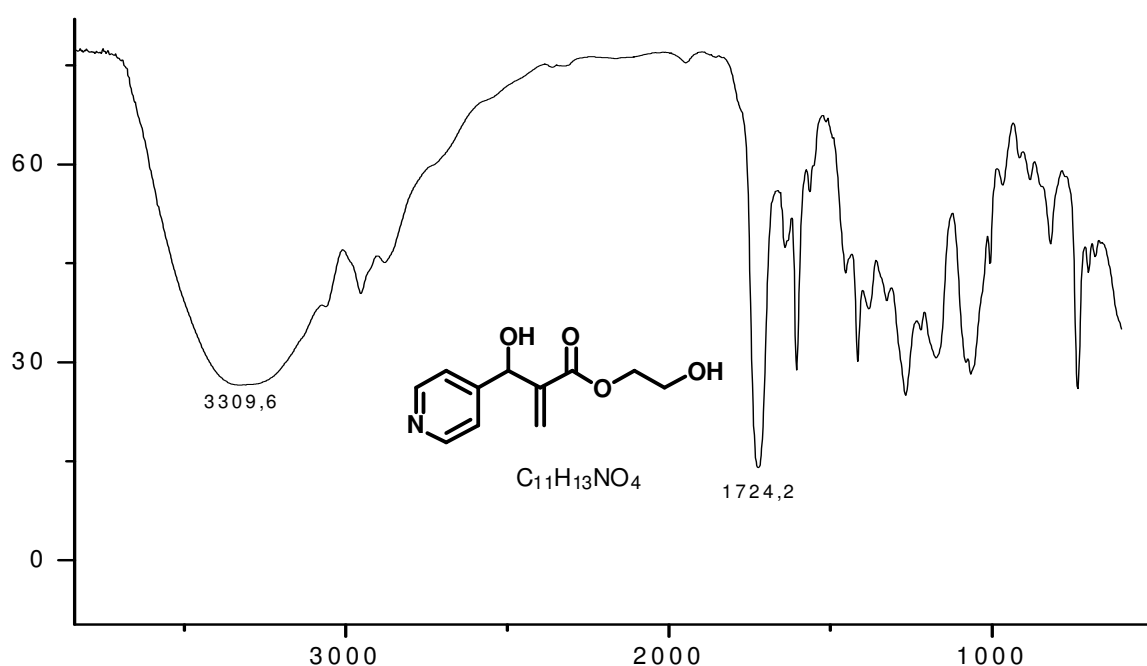
Espectro 14 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila (**51**). [2-



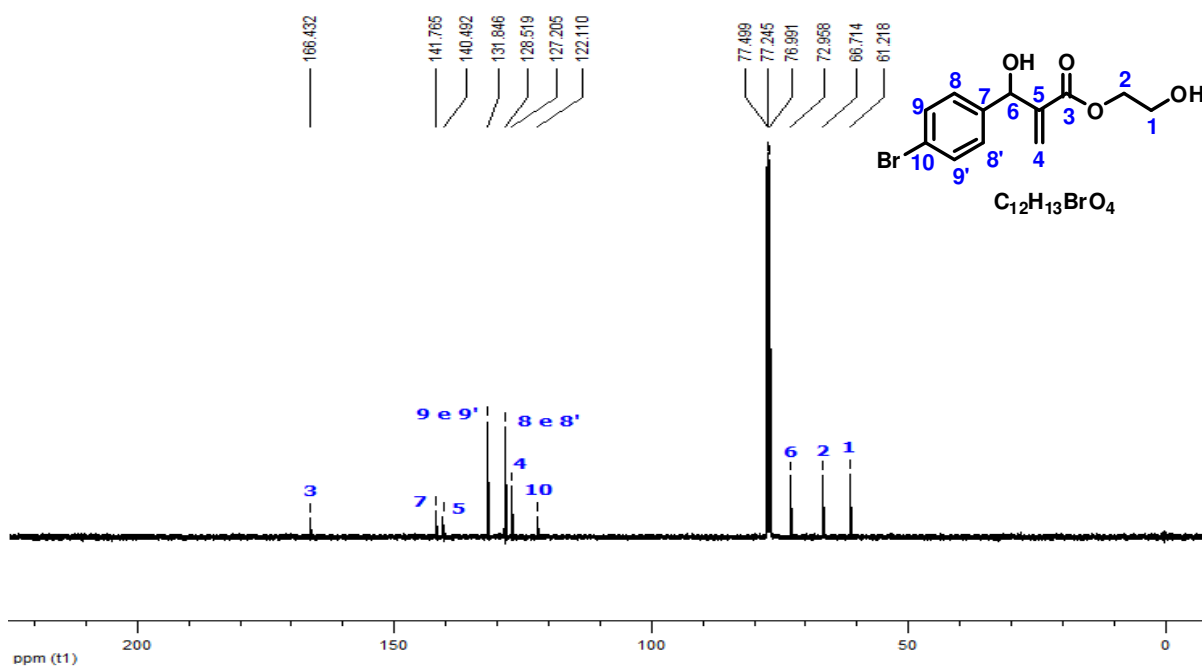
Espectro 15 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)] de 2-hidroxietila em cm^{-1} (**51**).



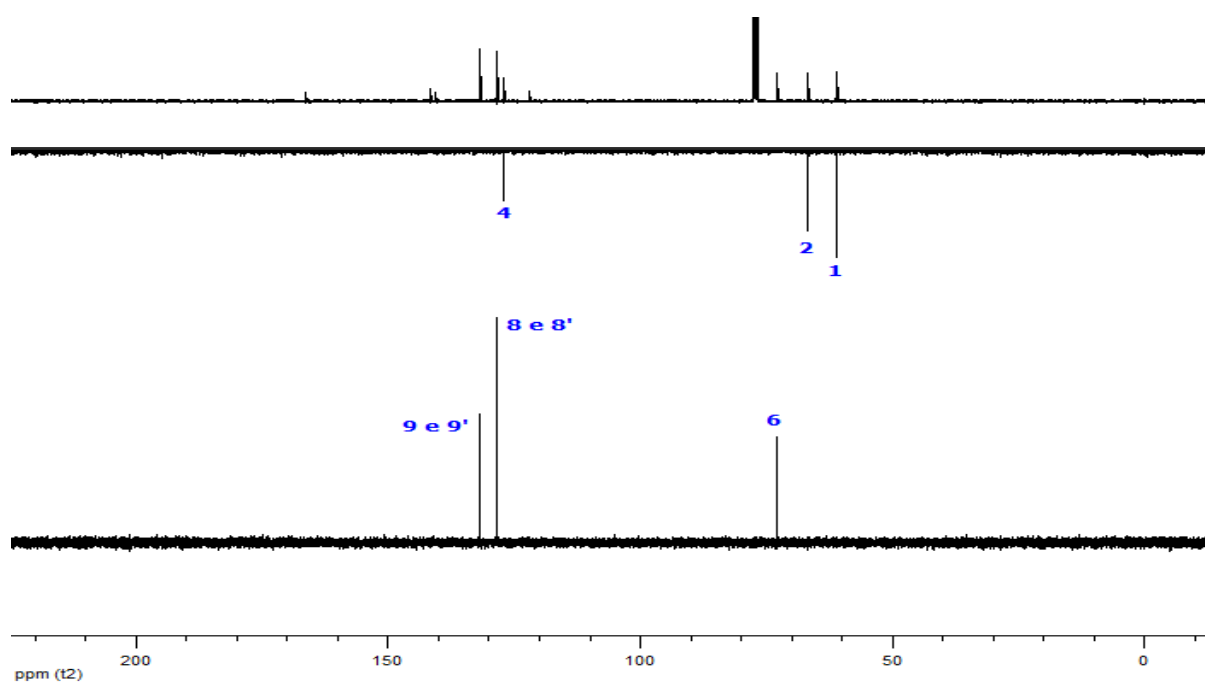
Espectro 16 Espectro de $RMN^1H(CDCl_3, 500\text{ MHz})$ do Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)] de 2-hidroxietila (**52**).



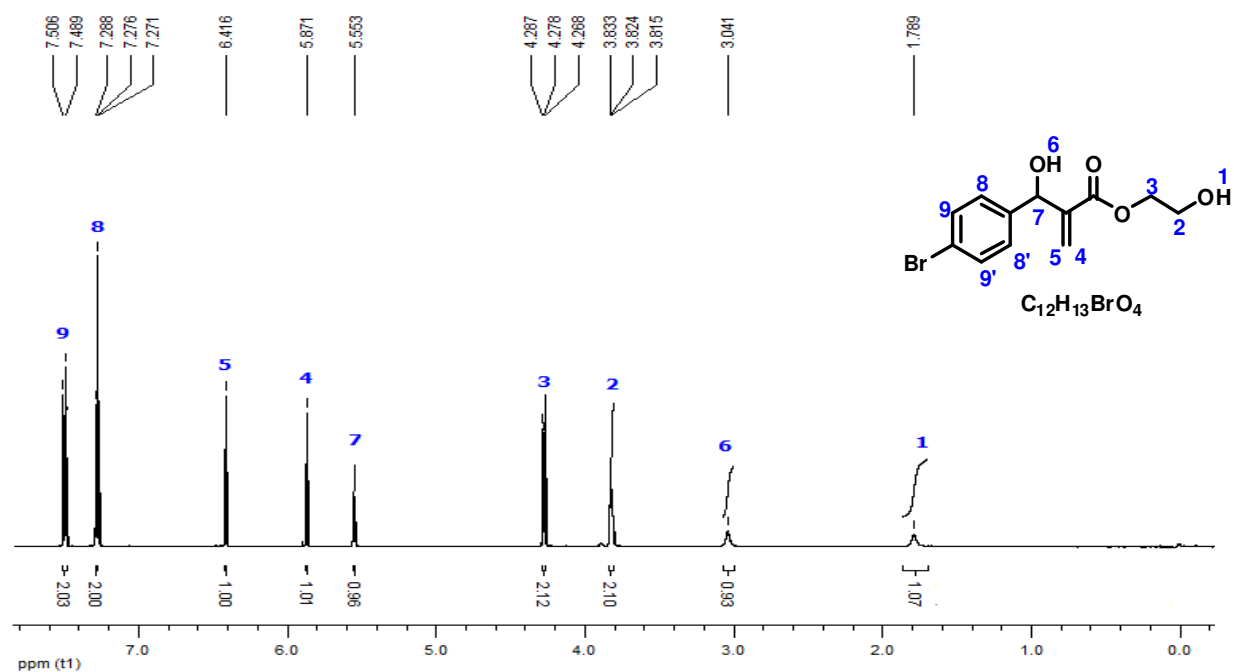
Espectro 17 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxipiridin-4-il)metil] de 2-hidroxietila (**52**) em cm^{-1} .



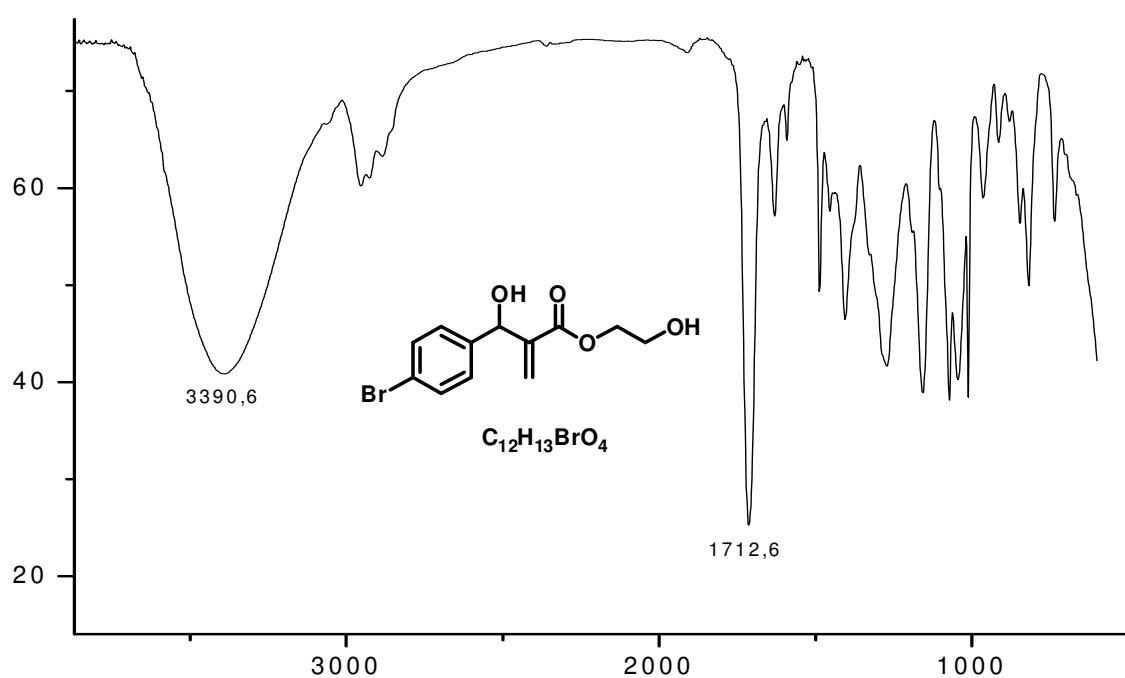
Espectro 18 Espectro RMN^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroximetil)] de 2-hidroxietila (**53**).



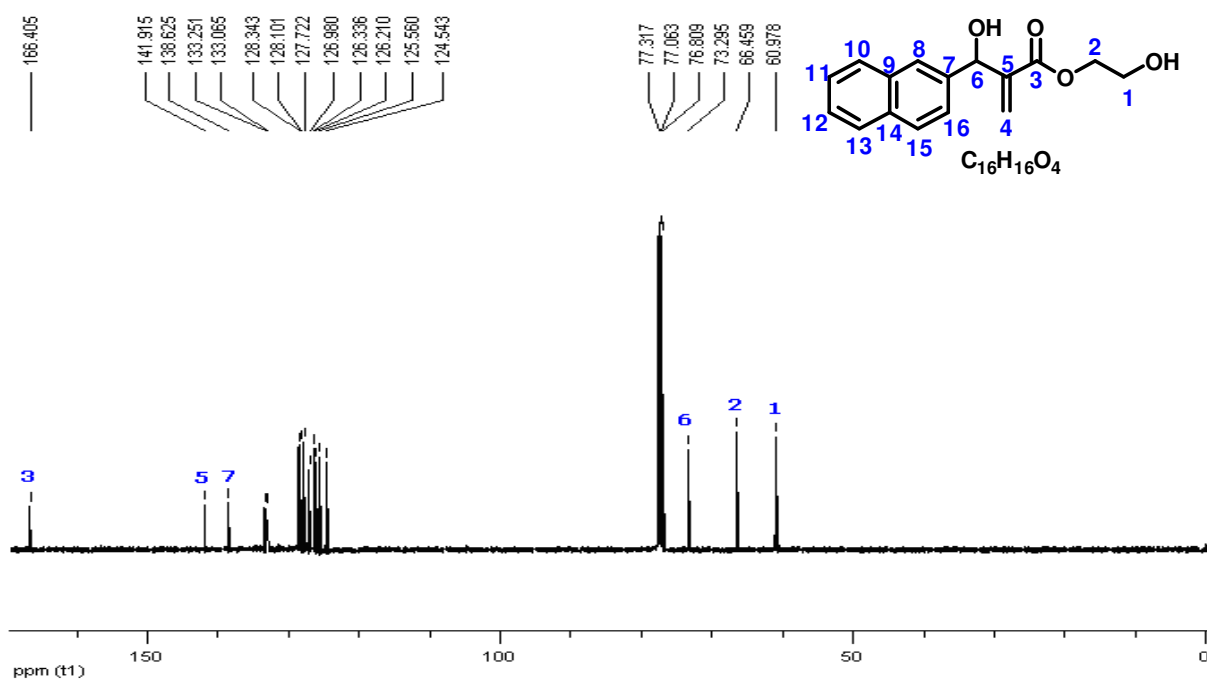
Espectro 19 Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (**53**).



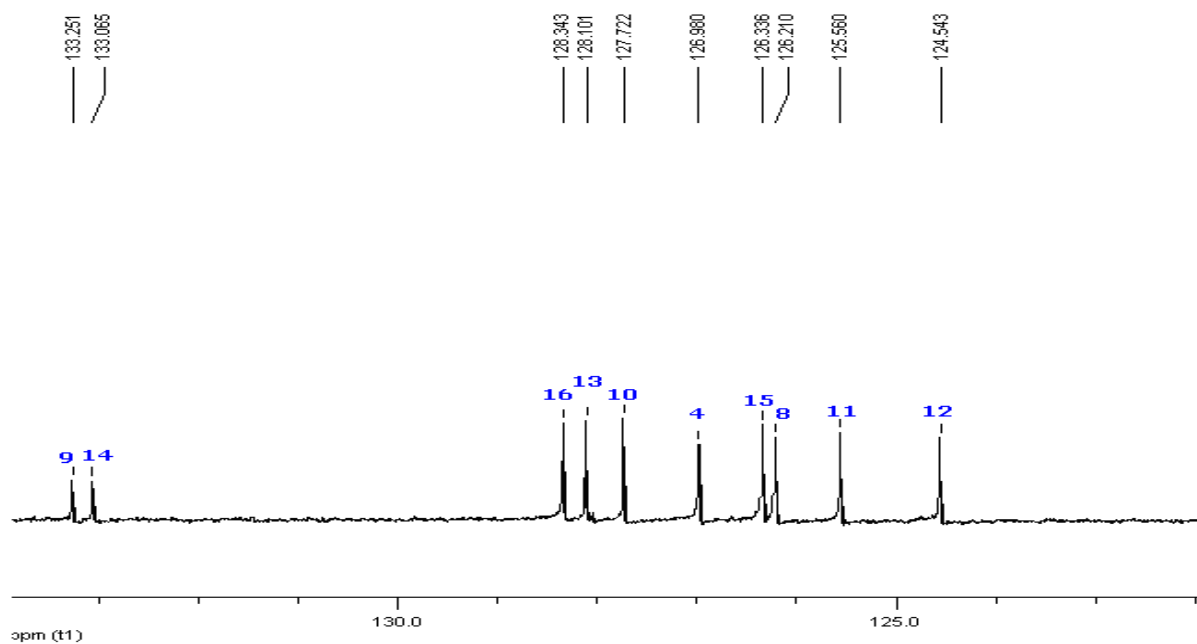
Espectro 20 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 500 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (**53**).



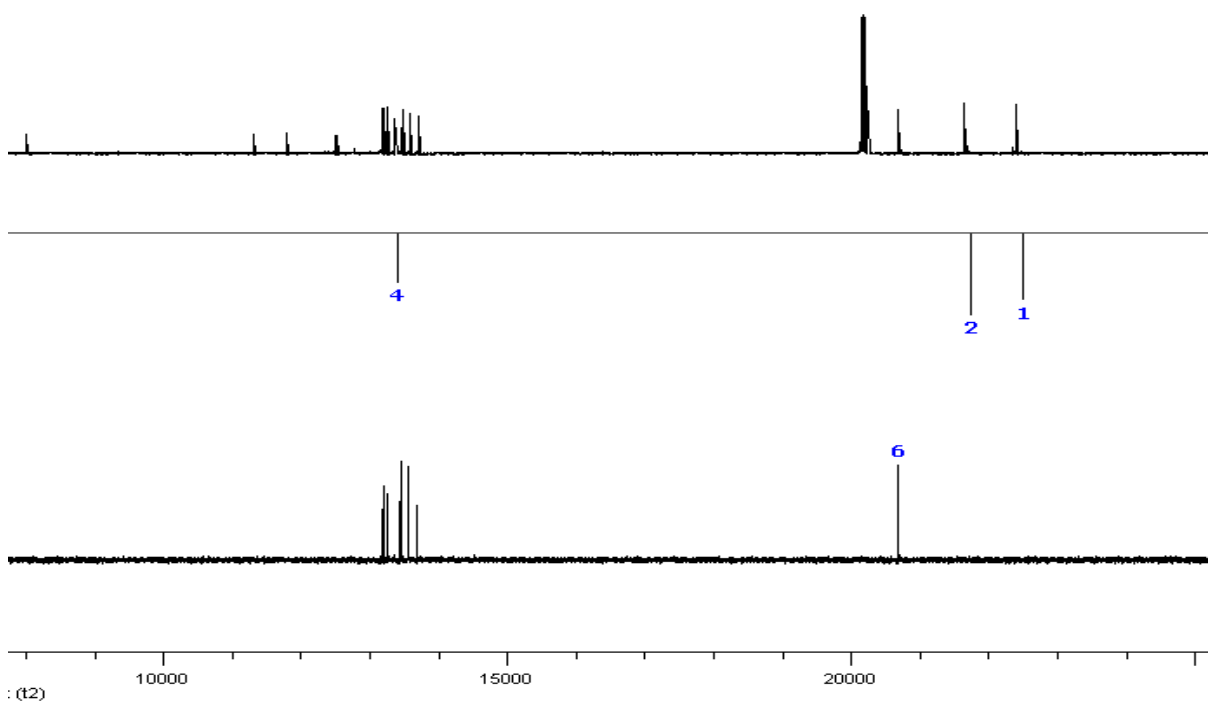
Espectro 21 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de 2-hidroxietila (**53**) em cm^{-1} .



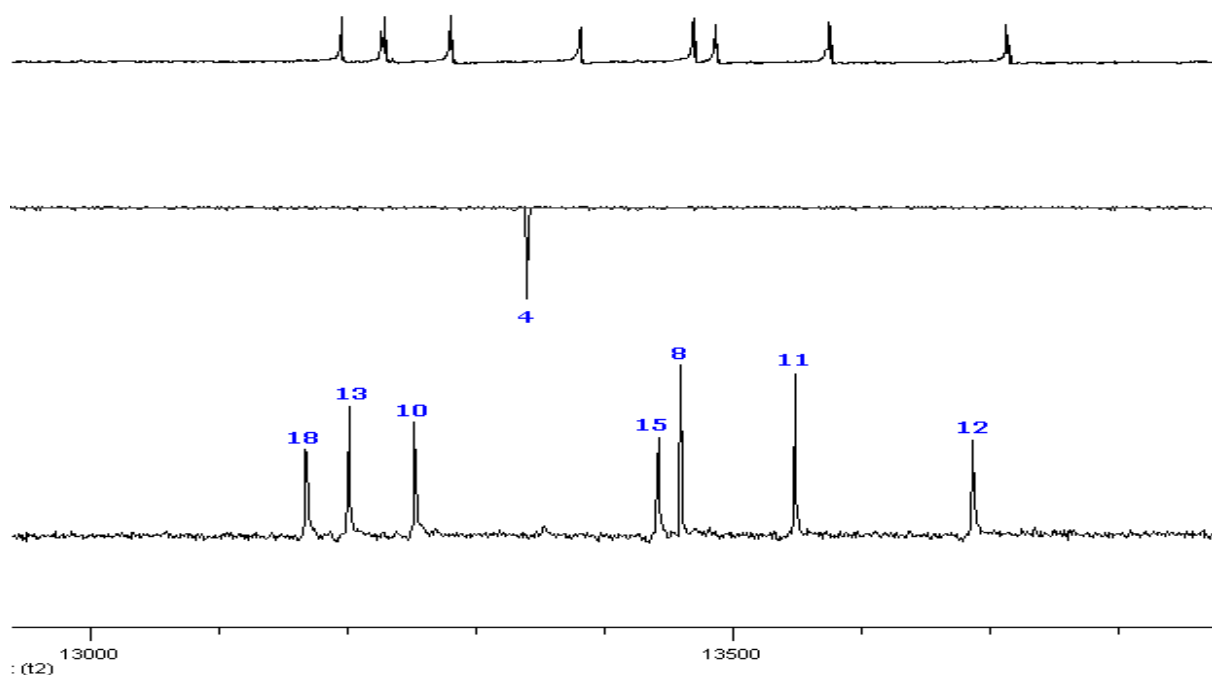
Espectro 22 Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**).



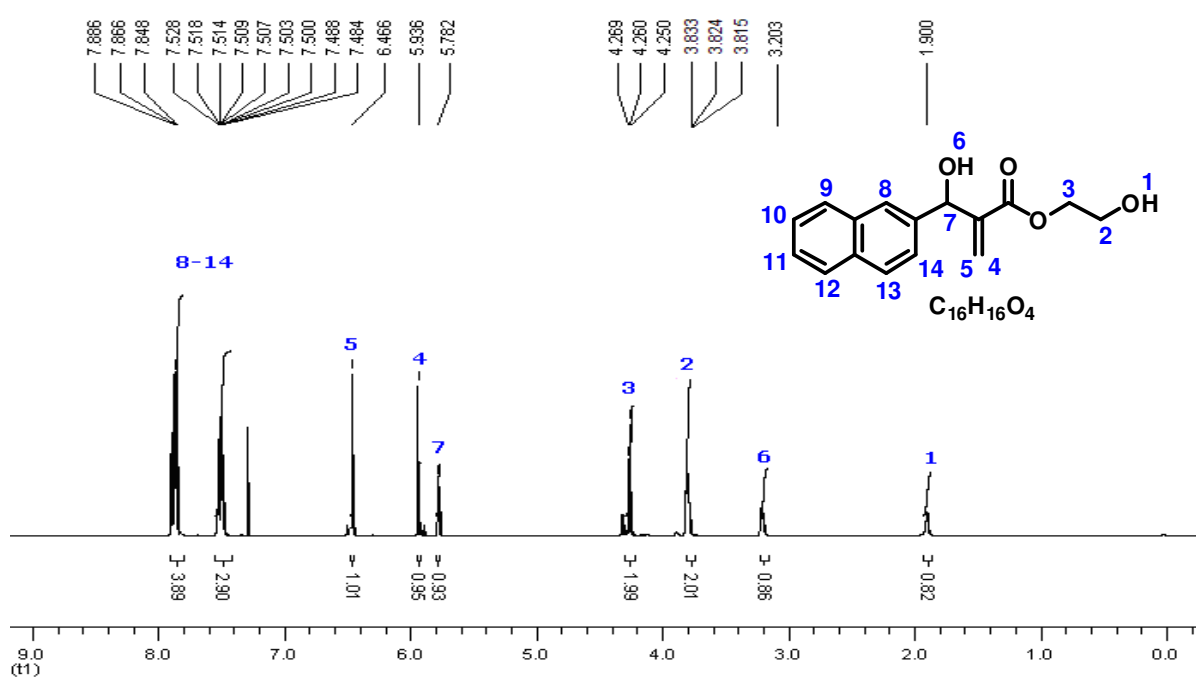
Espectro 23 Expansão do Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**) região de 124,50 a 134,0ppm.



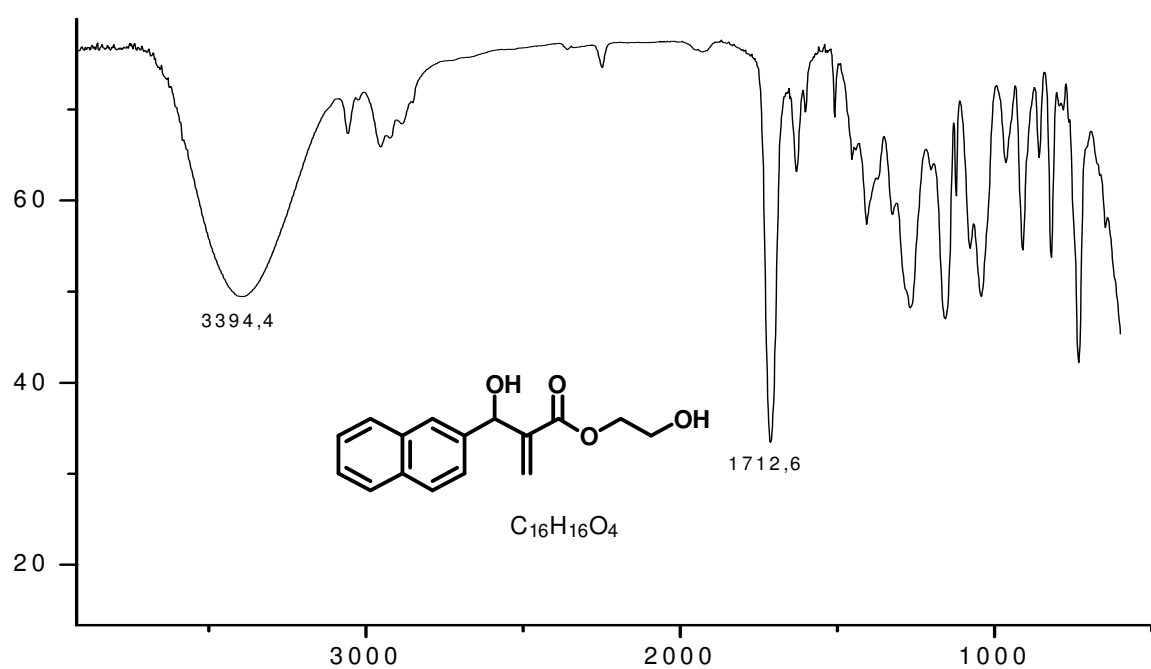
Espectro 24 Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**).



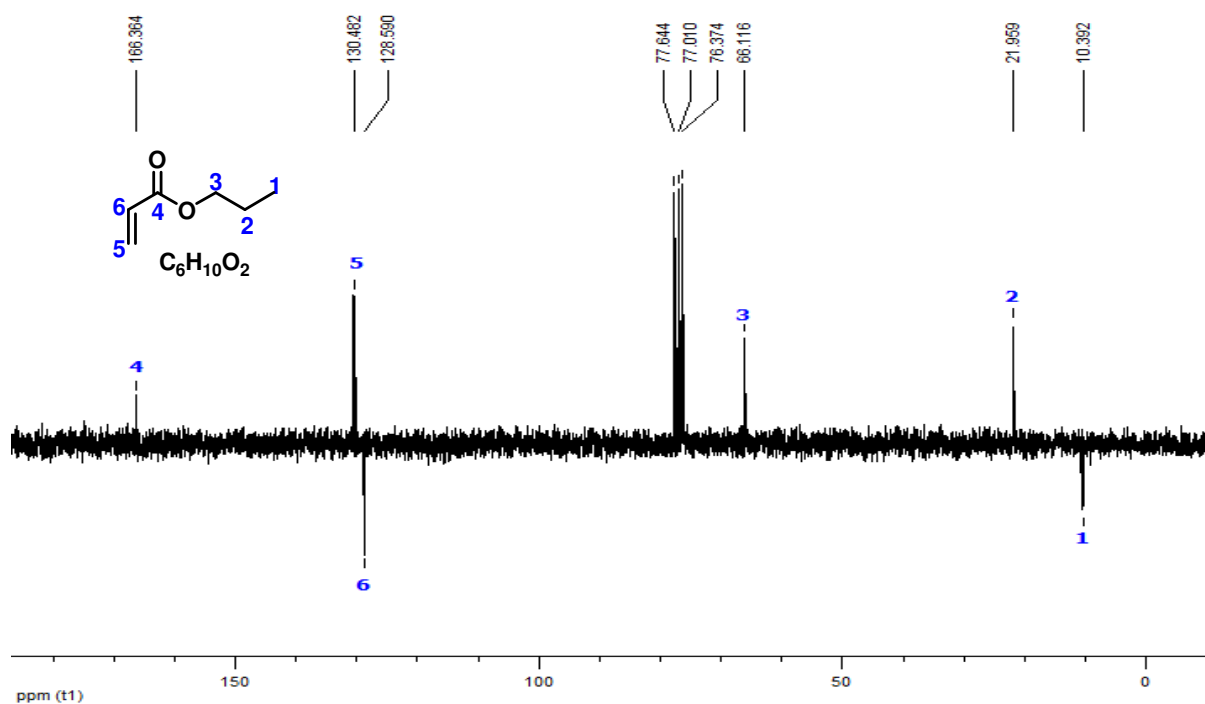
Espectro 25 Expansão do Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**) região de 124,50 a 129,0ppm.



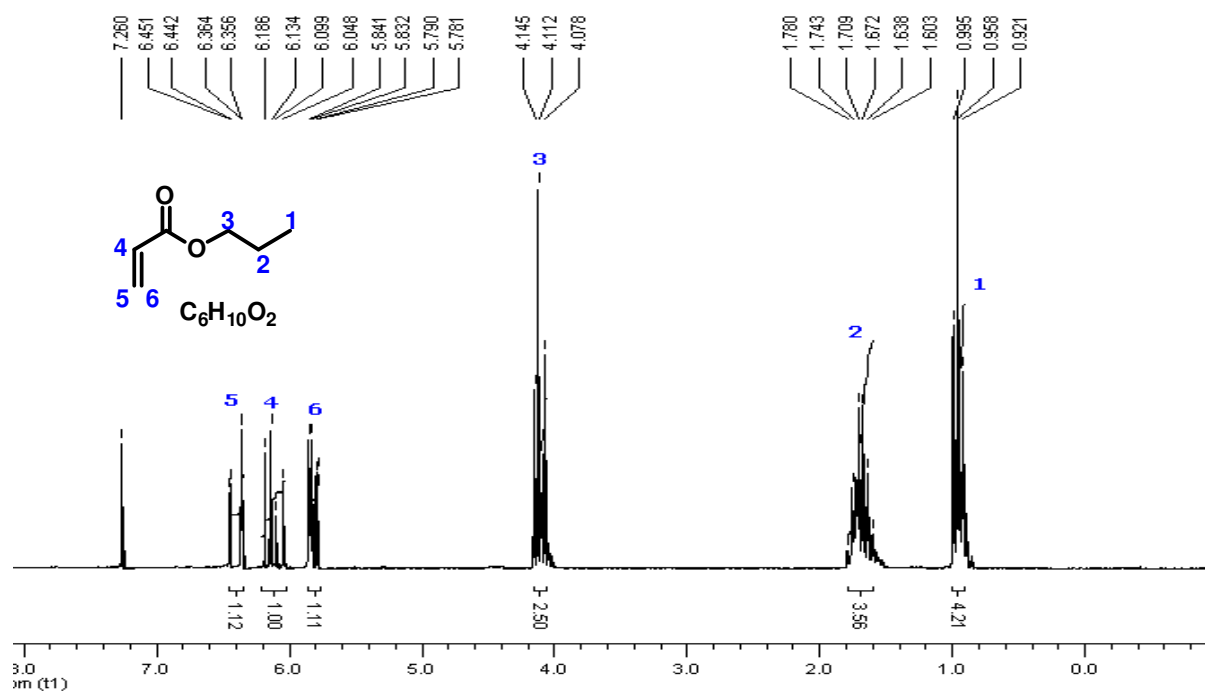
Espectro 26 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 500 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**).



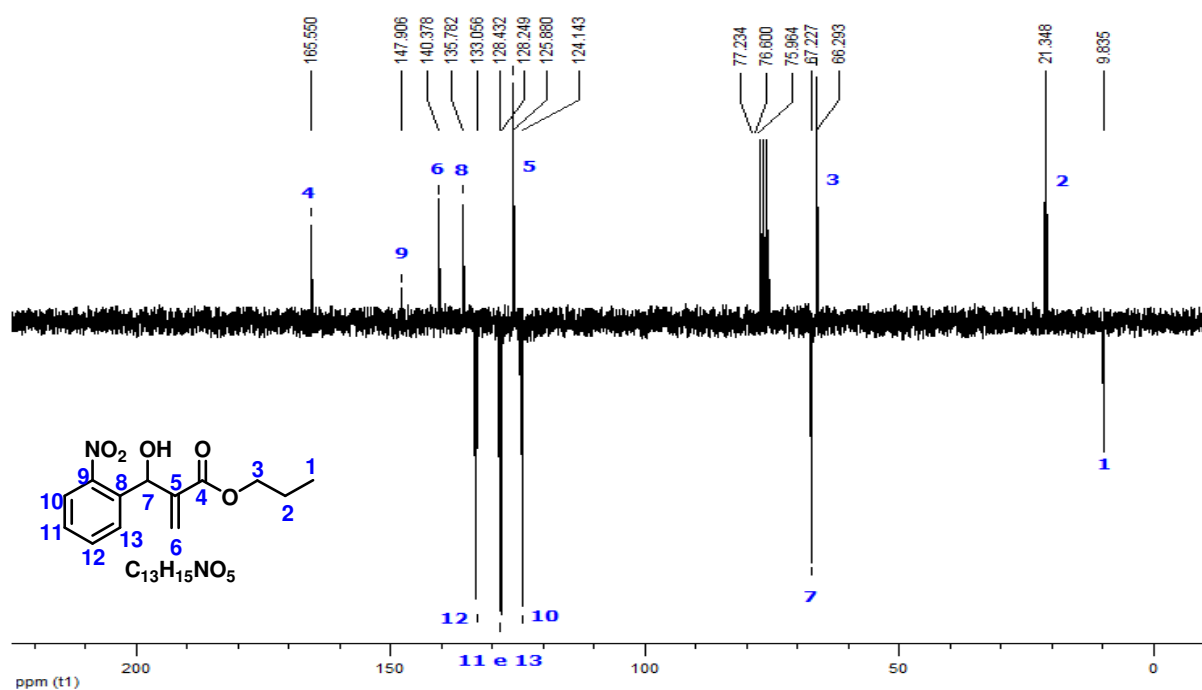
Espectro 27 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de 2-hidroxietila (**54**) em cm^{-1} .



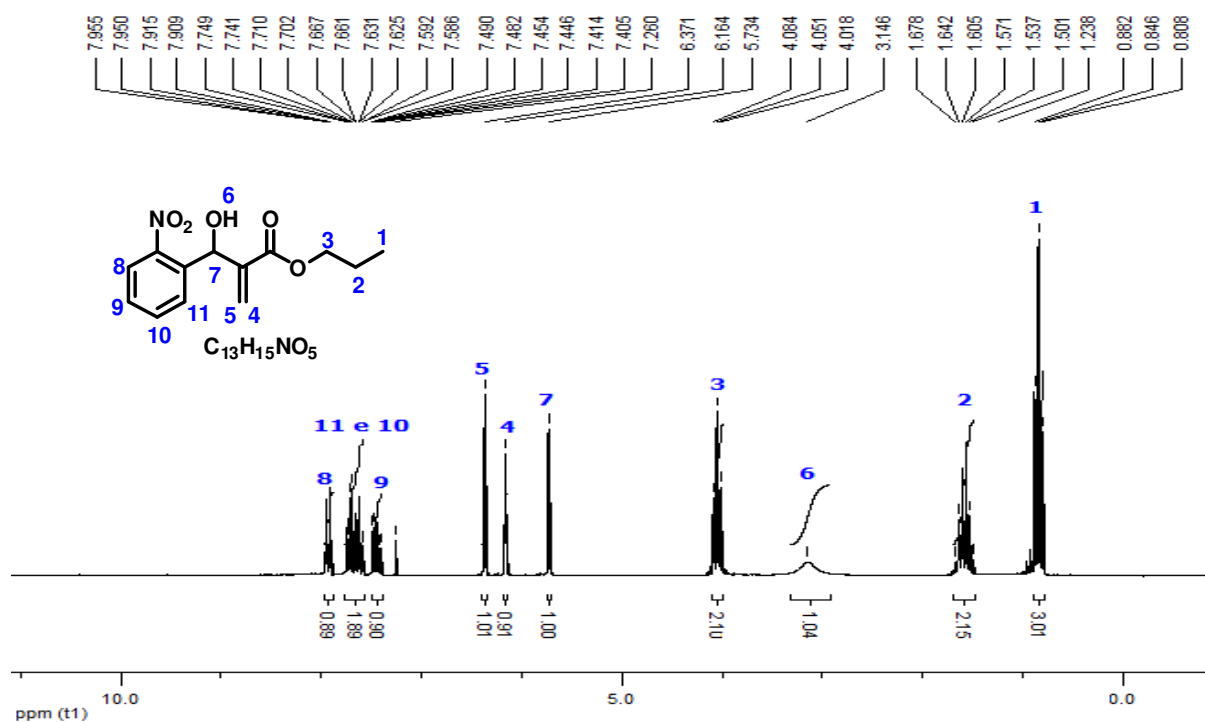
Espectro 28 Espectro de RMN¹³C-ATP(CDCl₃, 50 MHz) do Acrilato de Propila (**46**).



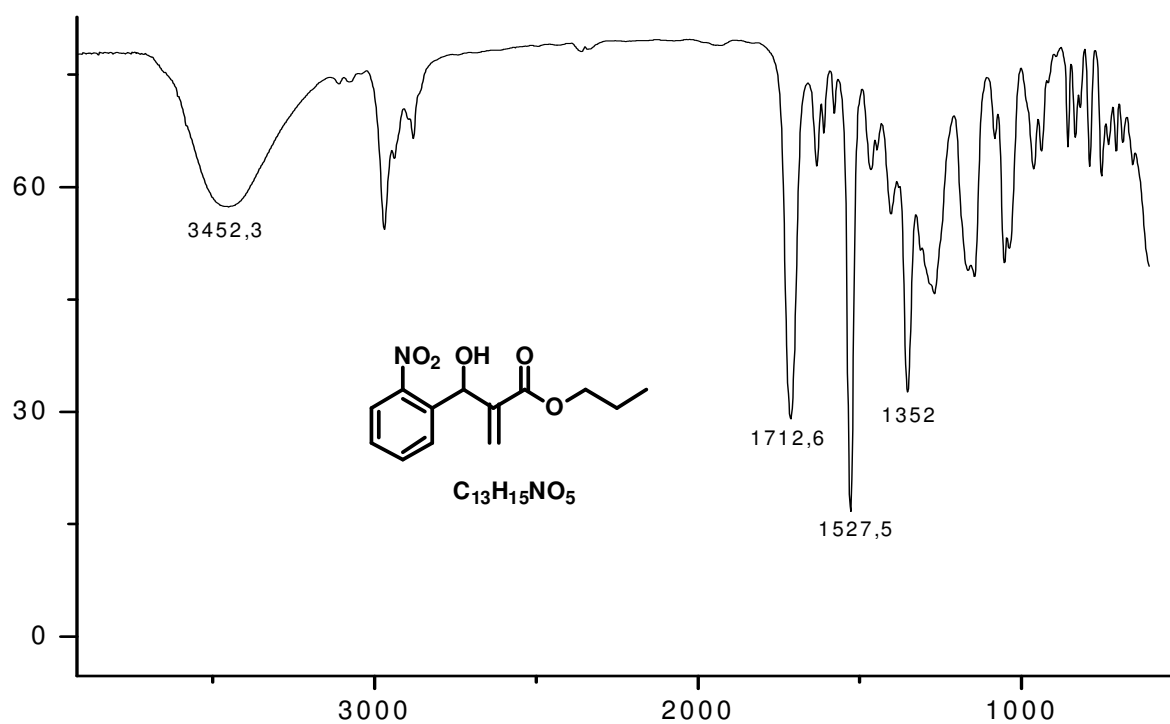
Espectro 29 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 50 MHz) do Acrilato de Propila (**46**).



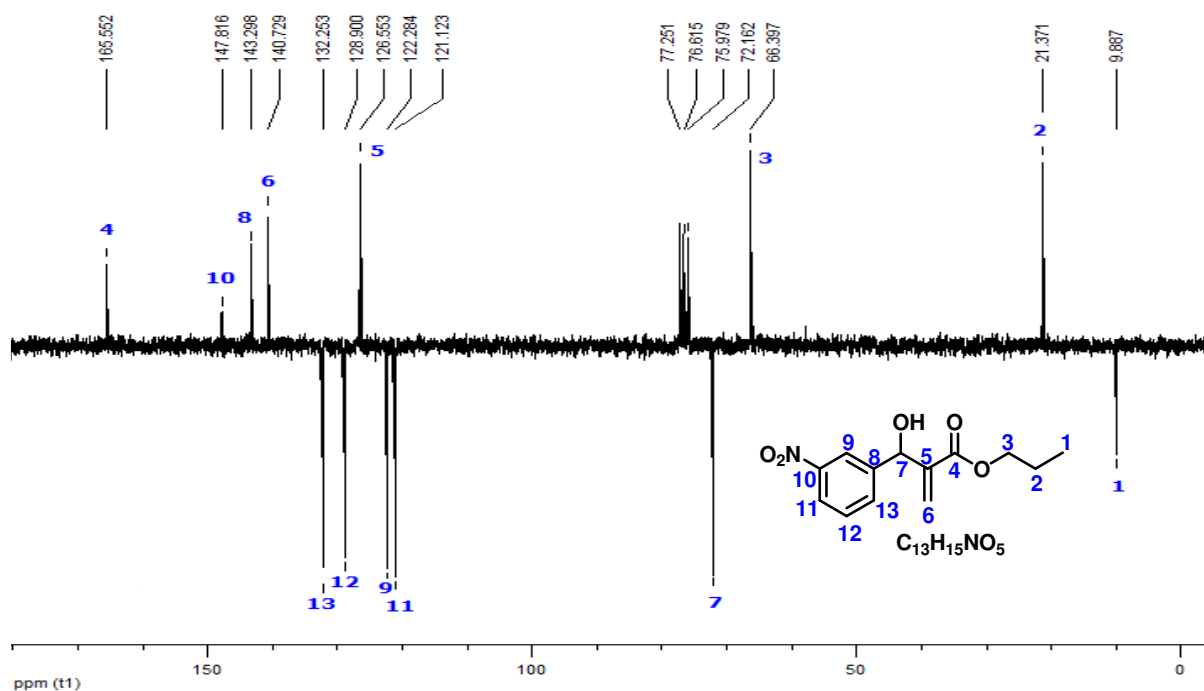
Espectro 30 Espectro de RMN¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (**55**).



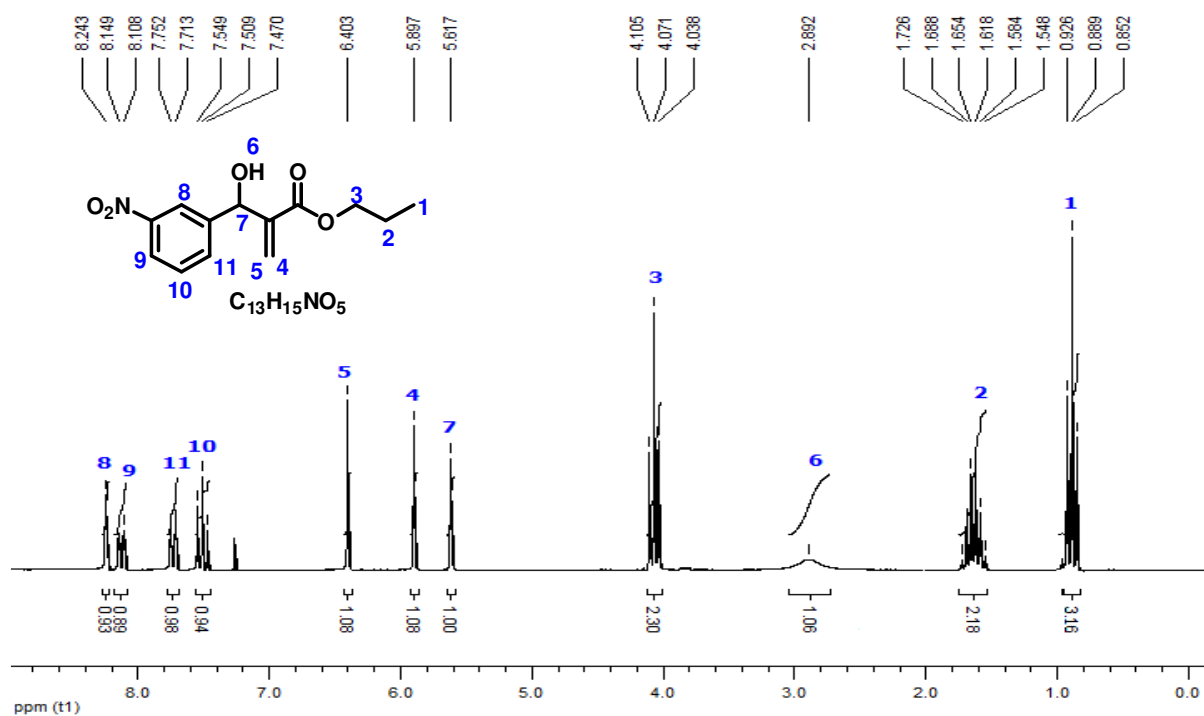
Espectro 31 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (**55**).



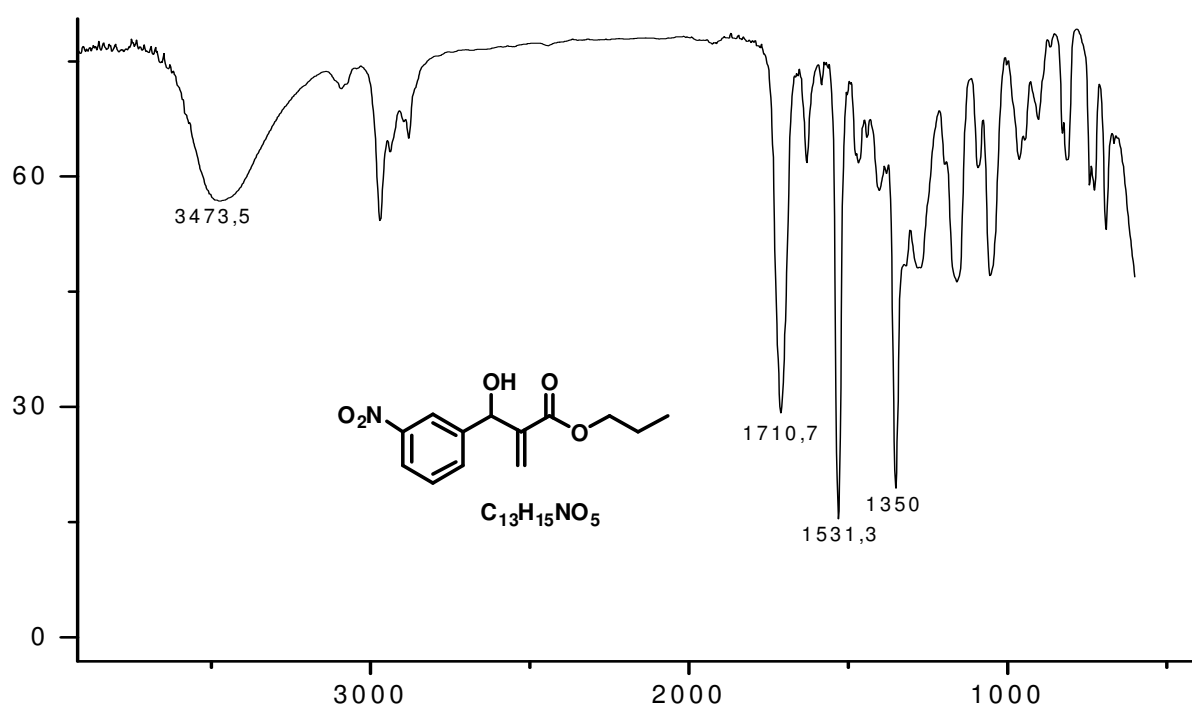
Espectro 32 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(2-nitrofenil)metil)] de propila (**55**) em cm⁻¹.



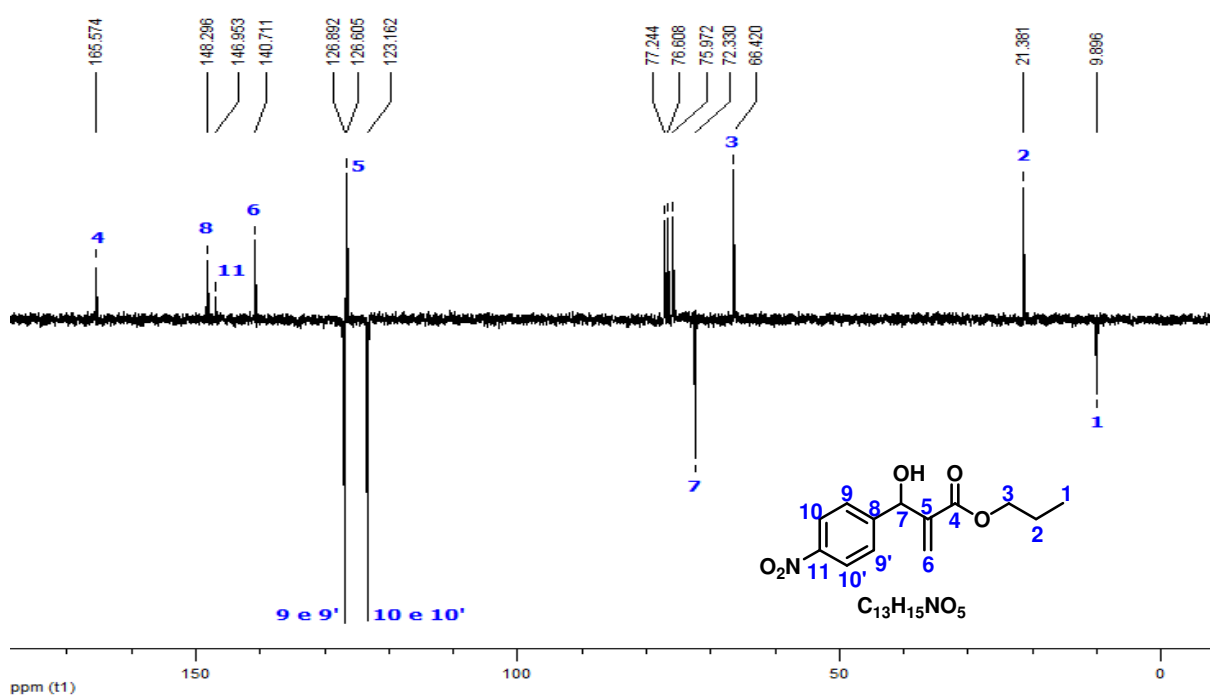
Espectro 33 Espectro de RMN¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (**56**).



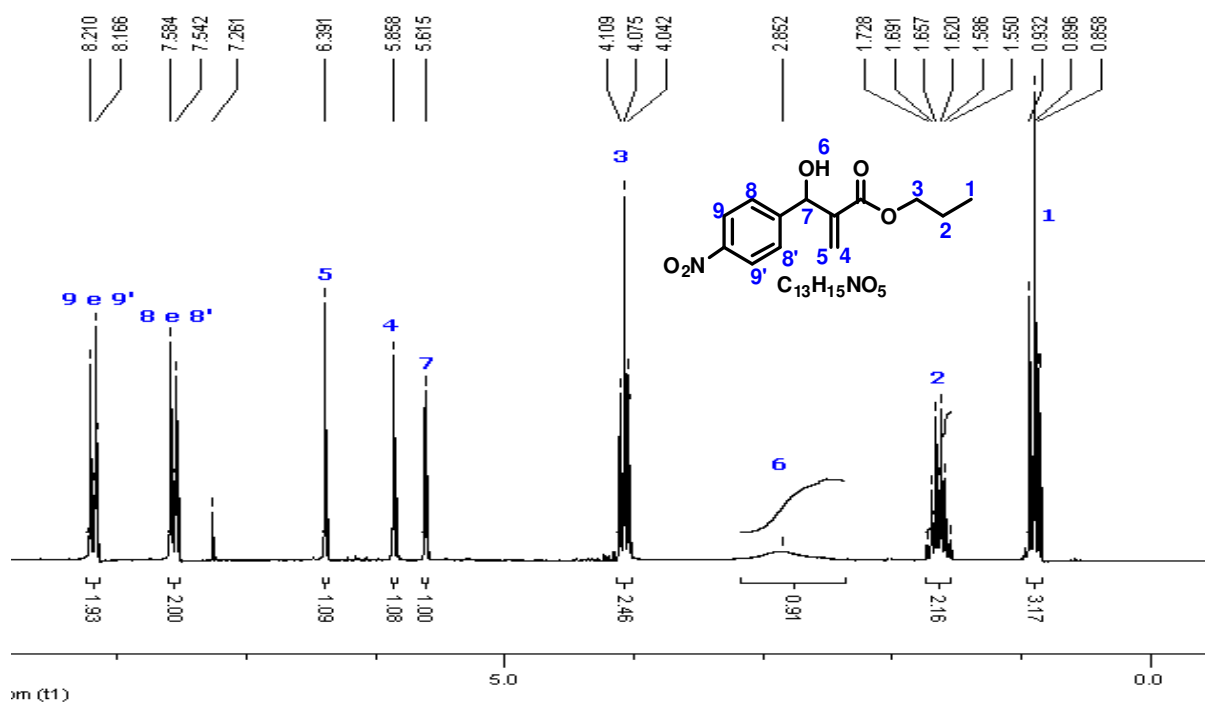
Espectro 34 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (**56**).



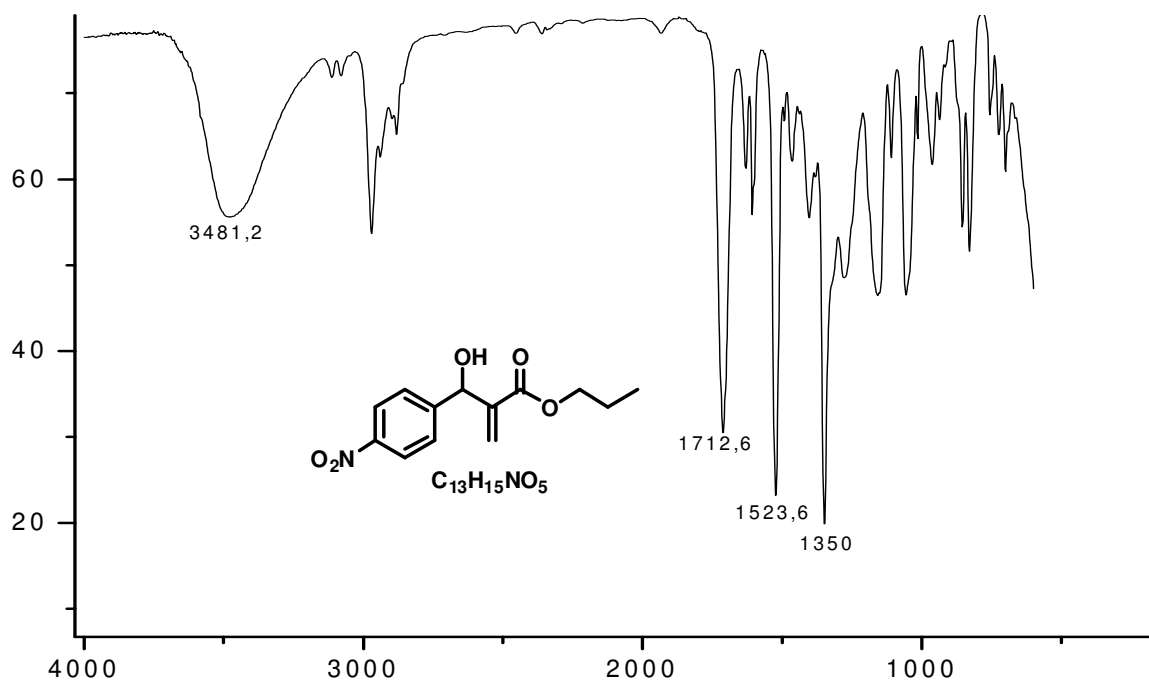
Espectro 35 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(3-nitrofenil)metil)] de propila (**56**) em cm^{-1} .



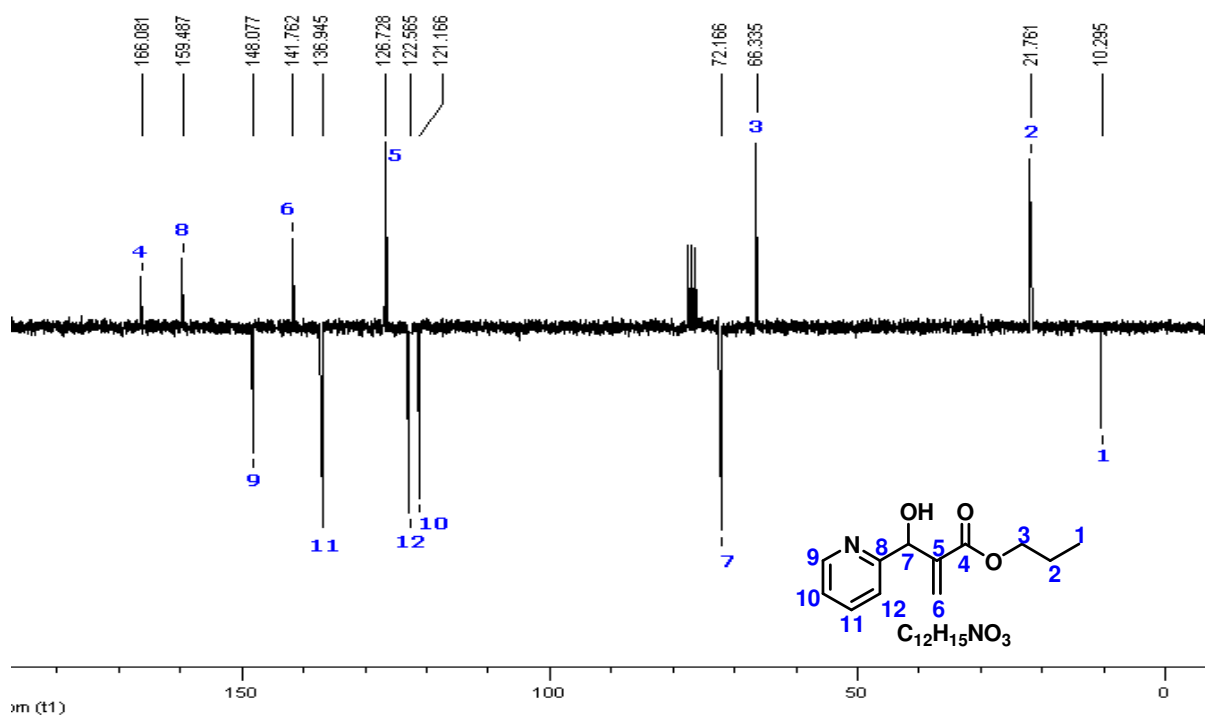
Espectro 36 Espectro de RMN ^{13}C -APT($CDCl_3$, 50MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (**57**).



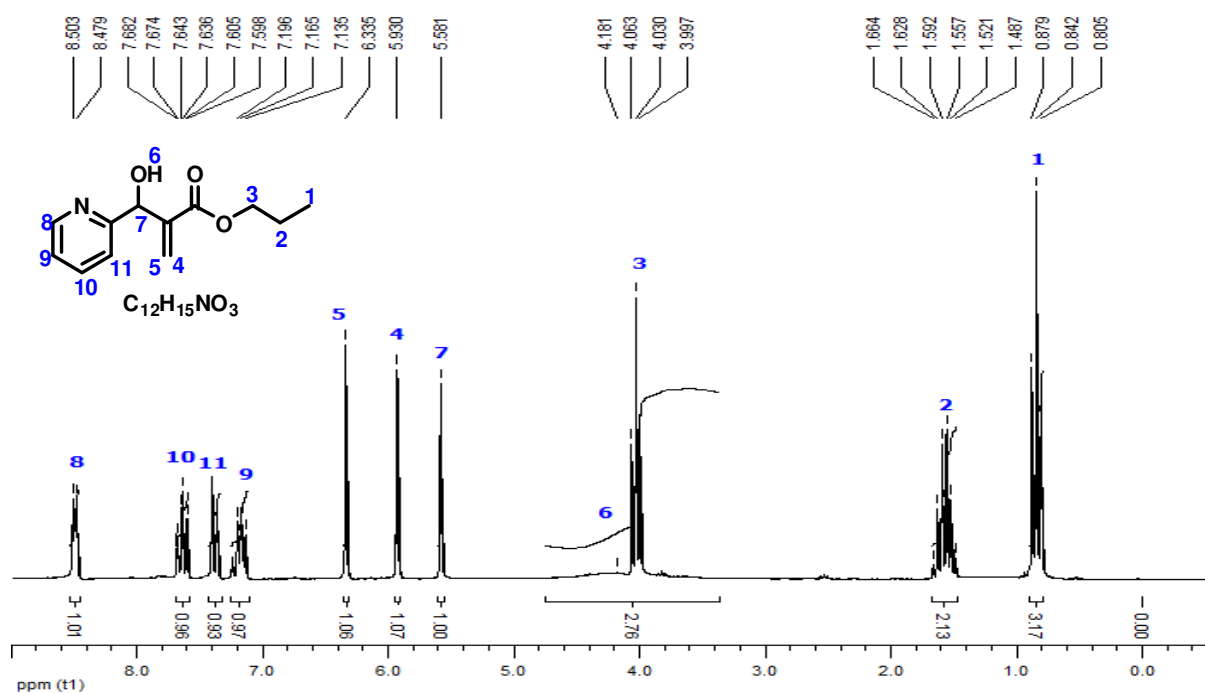
Espectro 37 Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (**57**).



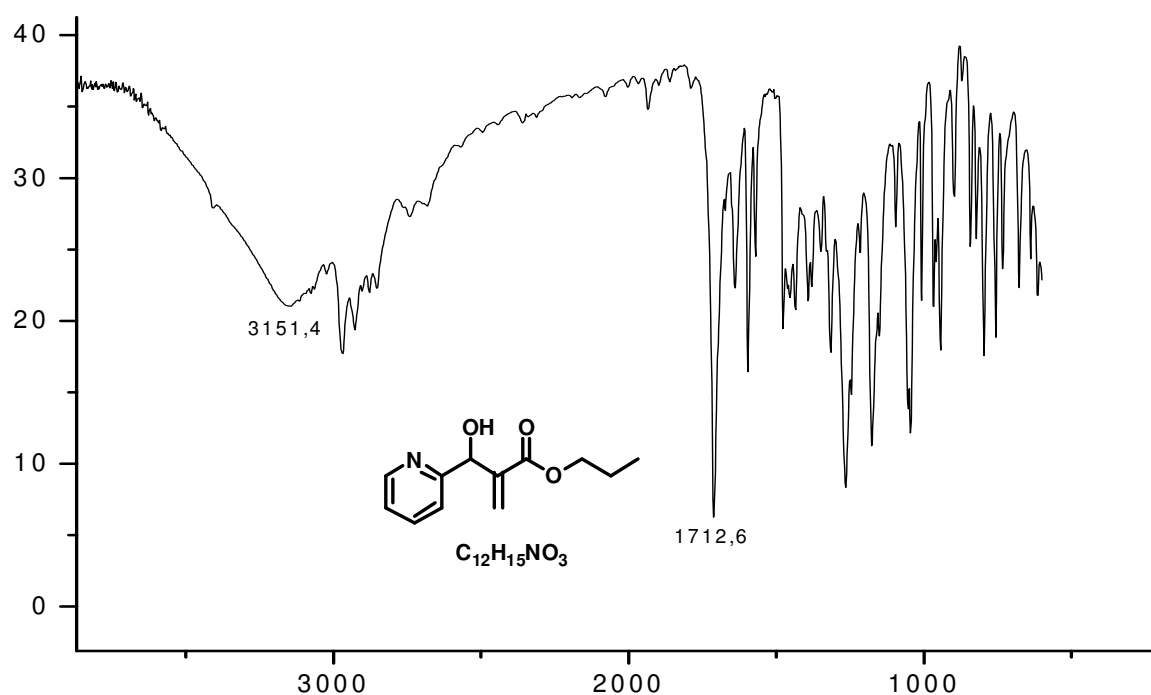
Espectro 38 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)] de propila (**57**) em cm^{-1} .



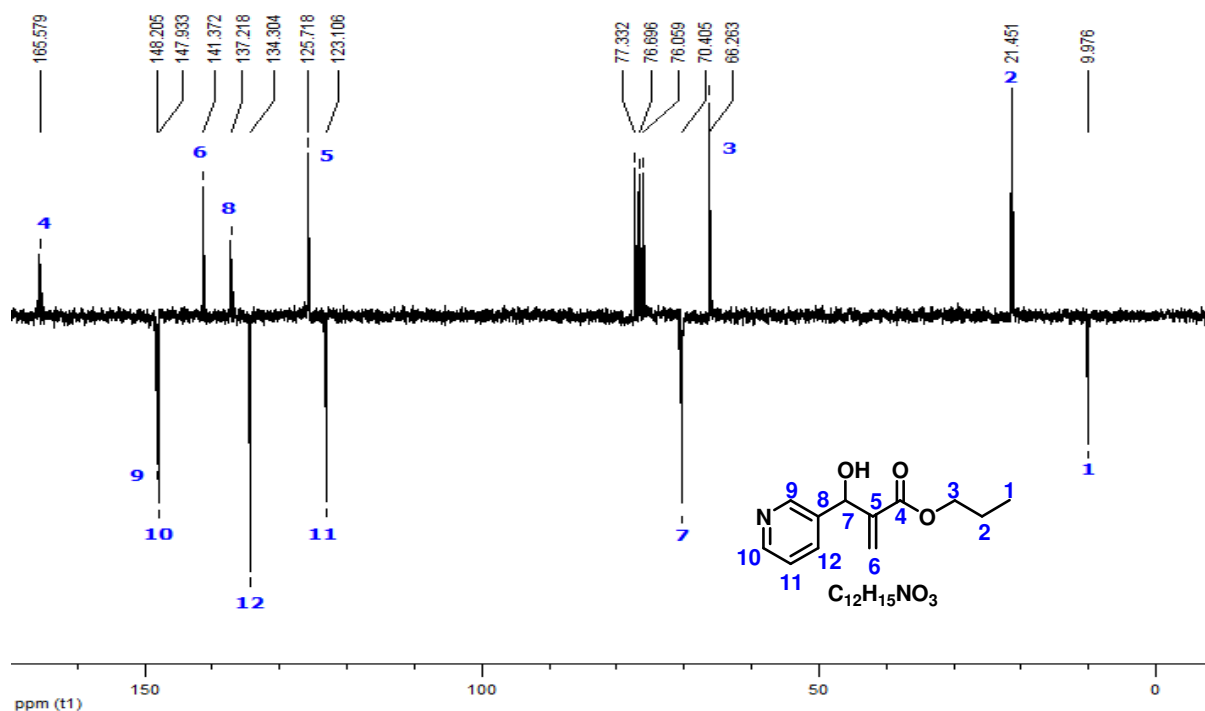
Espectro 39 Espectro de RMN¹³C-ATP(CDCl₃, 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (**58**).



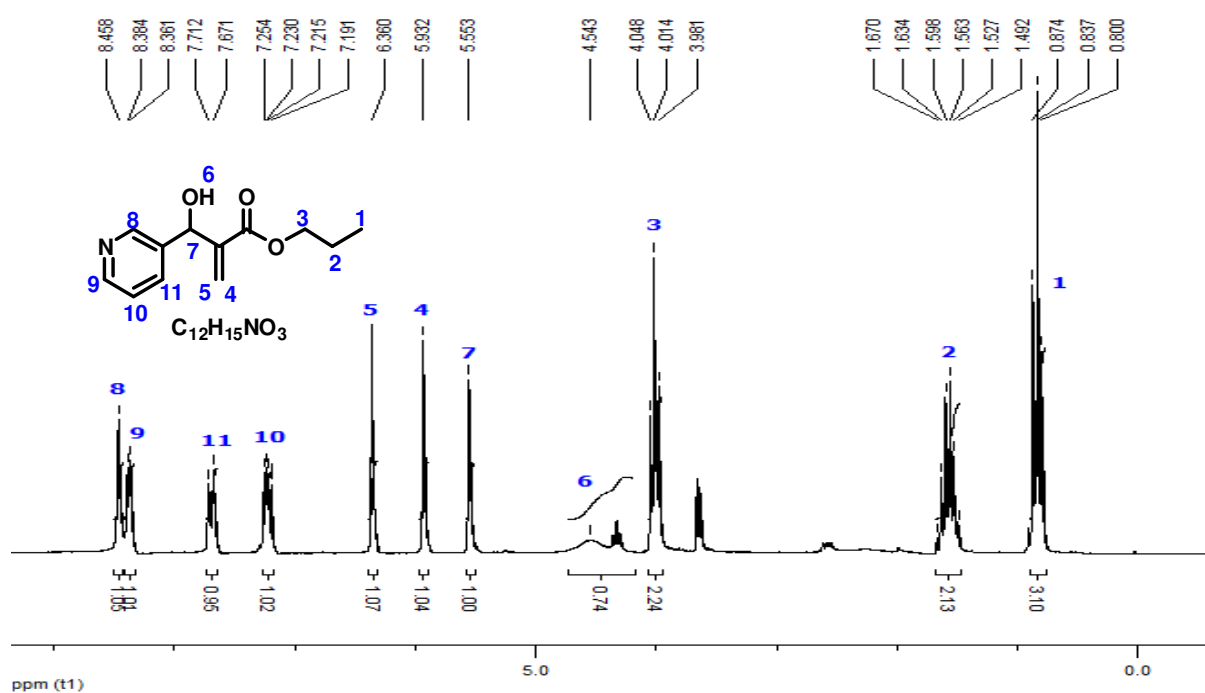
Espectro 40 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (**58**).



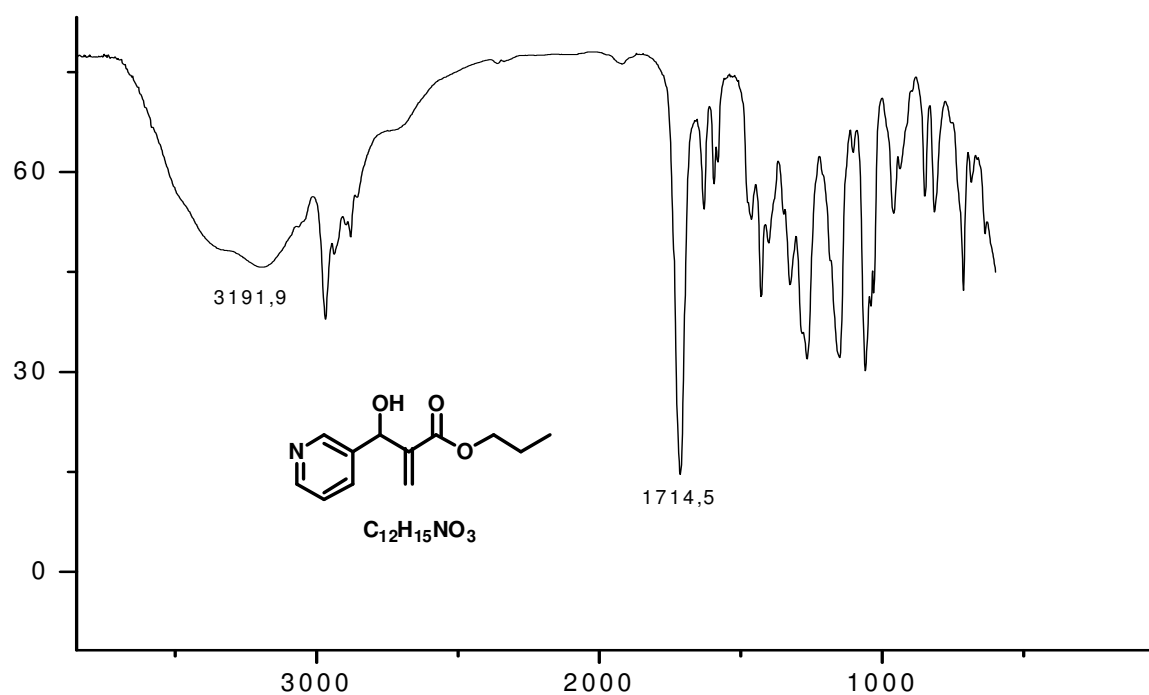
Espectro 41 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-2-il)metil)] de propila (**58**) cm^{-1} .



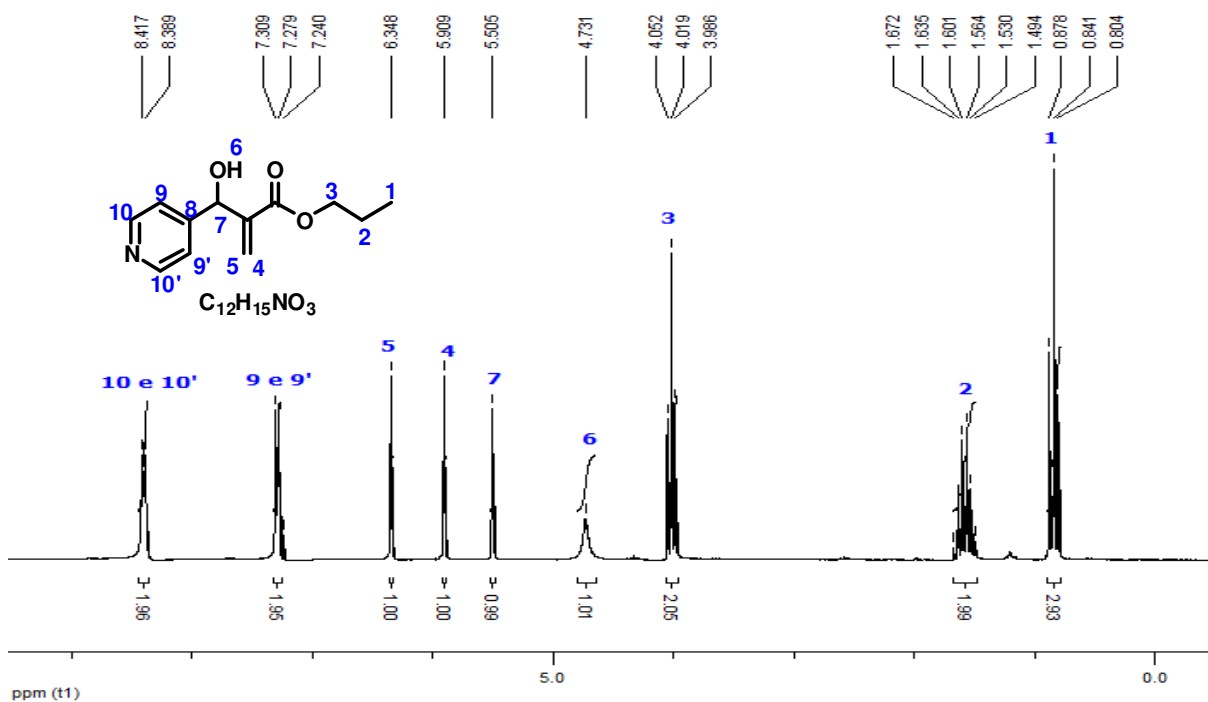
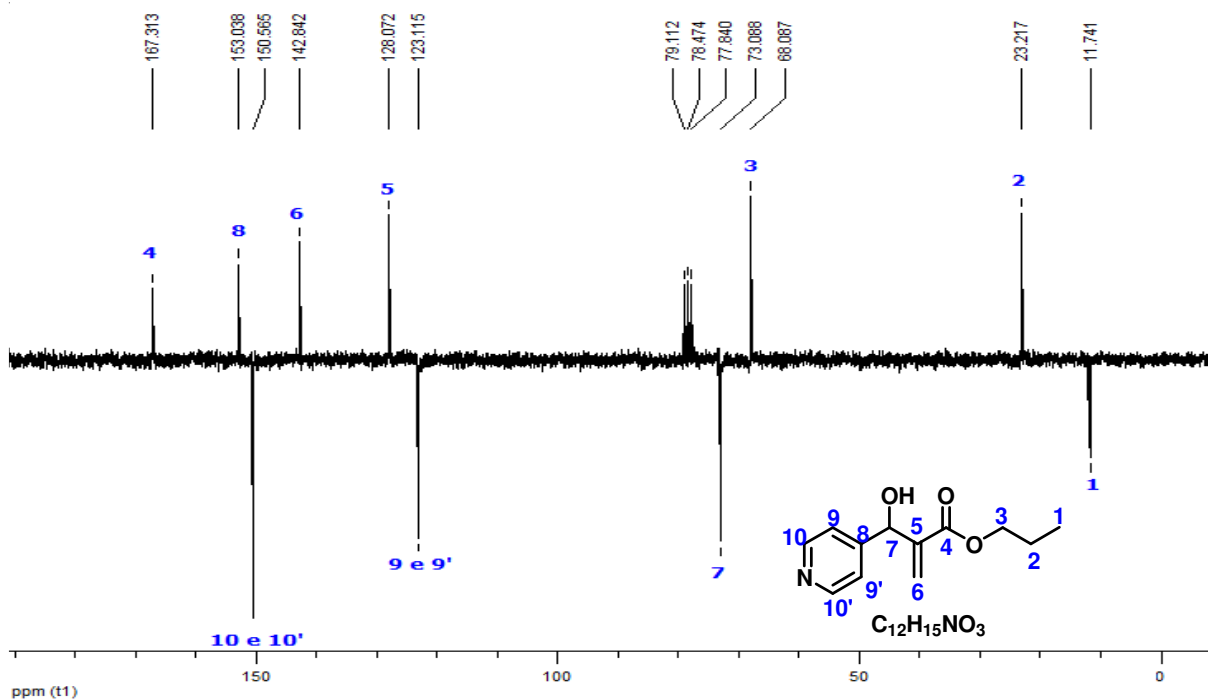
Espectro 42 Espectro de RMN¹³C-ATP(CDCl₃, 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (**59**).

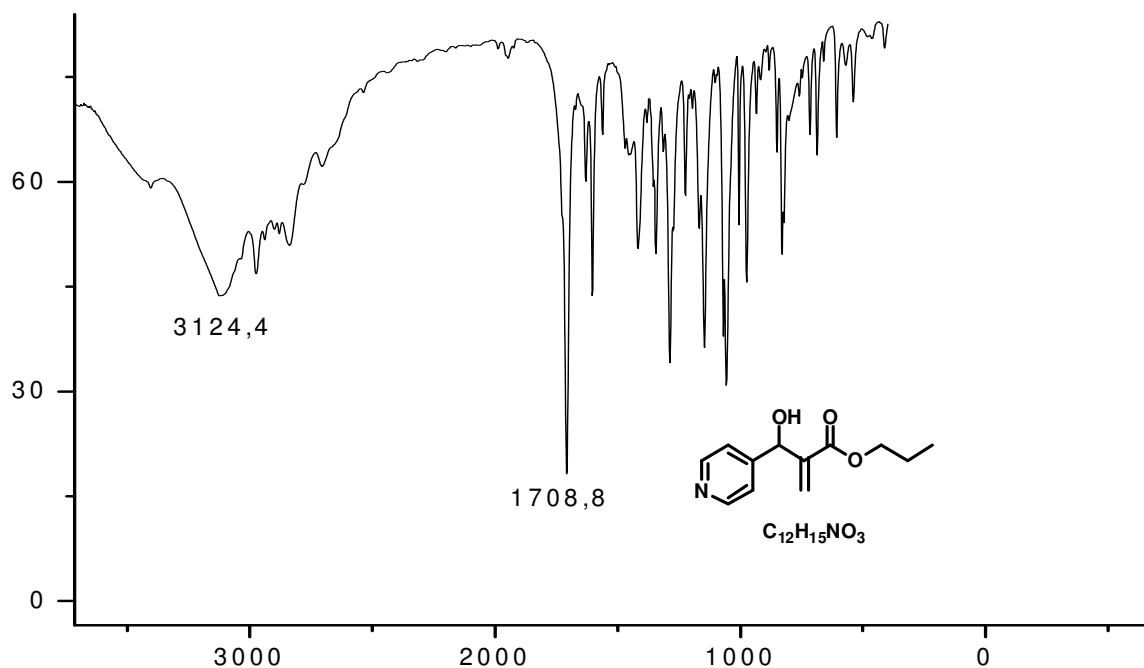


Espectro 43 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 50 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (**59**).

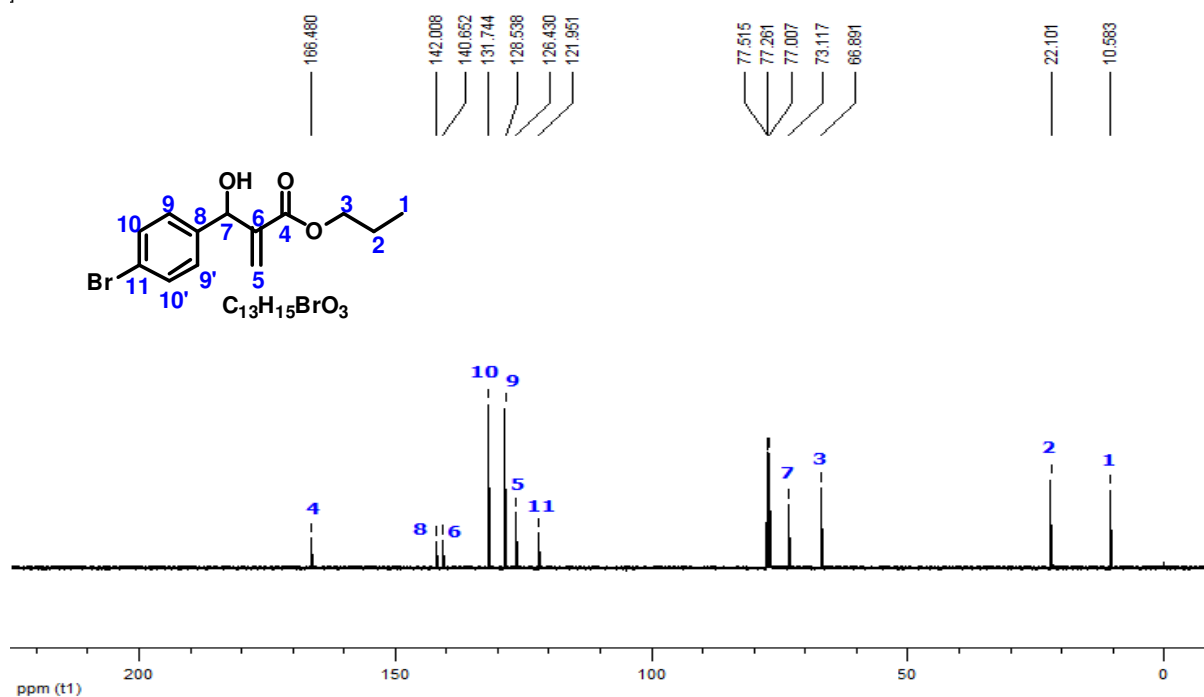


Espectro 44 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-3-il)metil)] de propila (**59**) cm⁻¹.

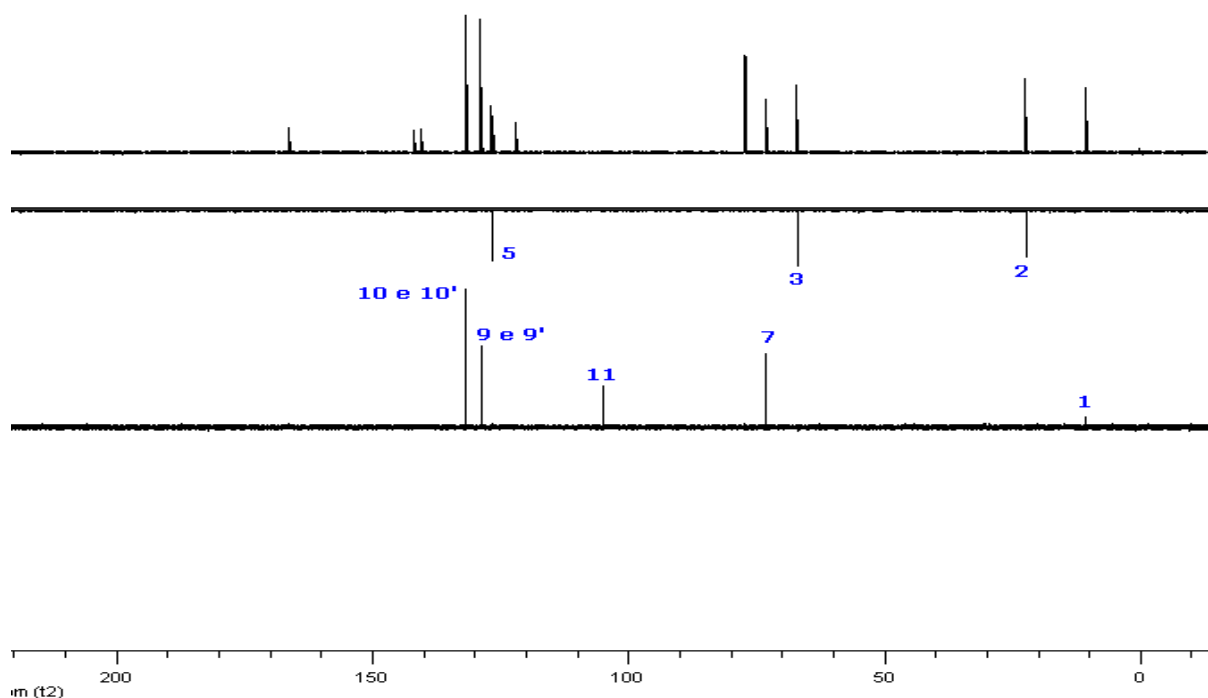




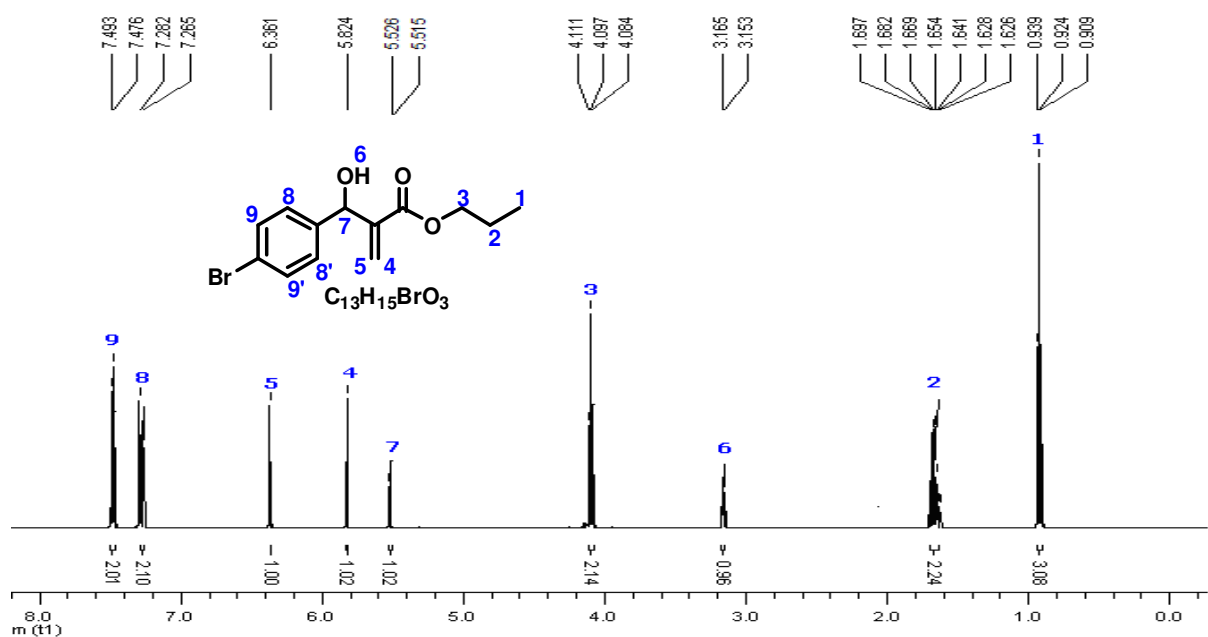
Espectro 47 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi-(piridin-4-il)metil)] de propila (**60**) cm^{-1} .



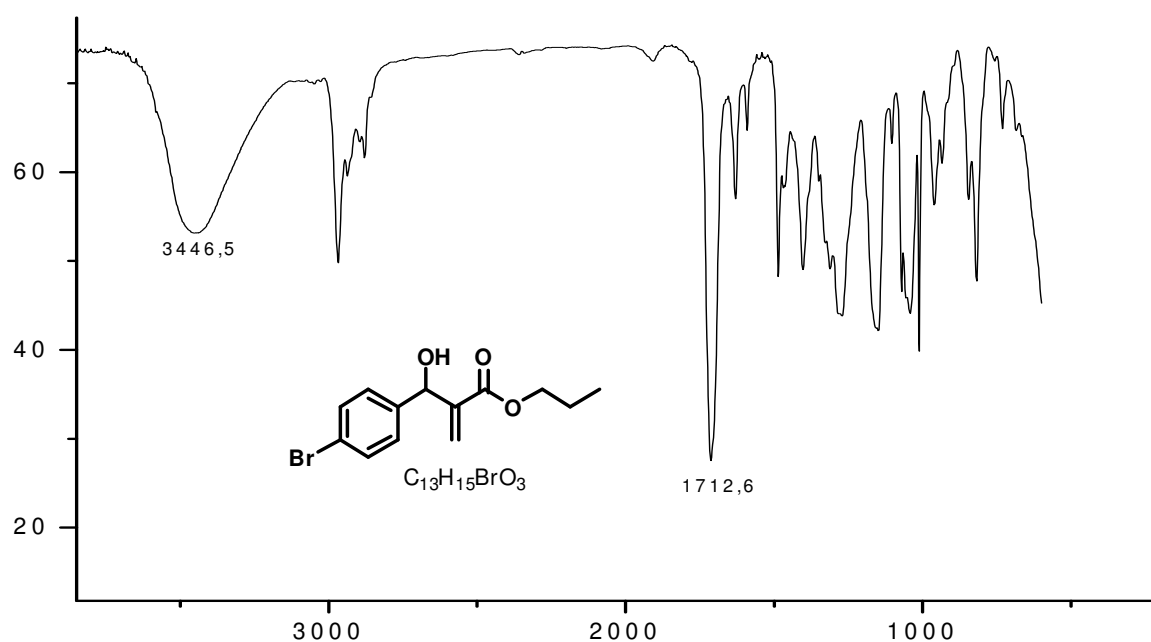
Espectro 48 Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (**61**).



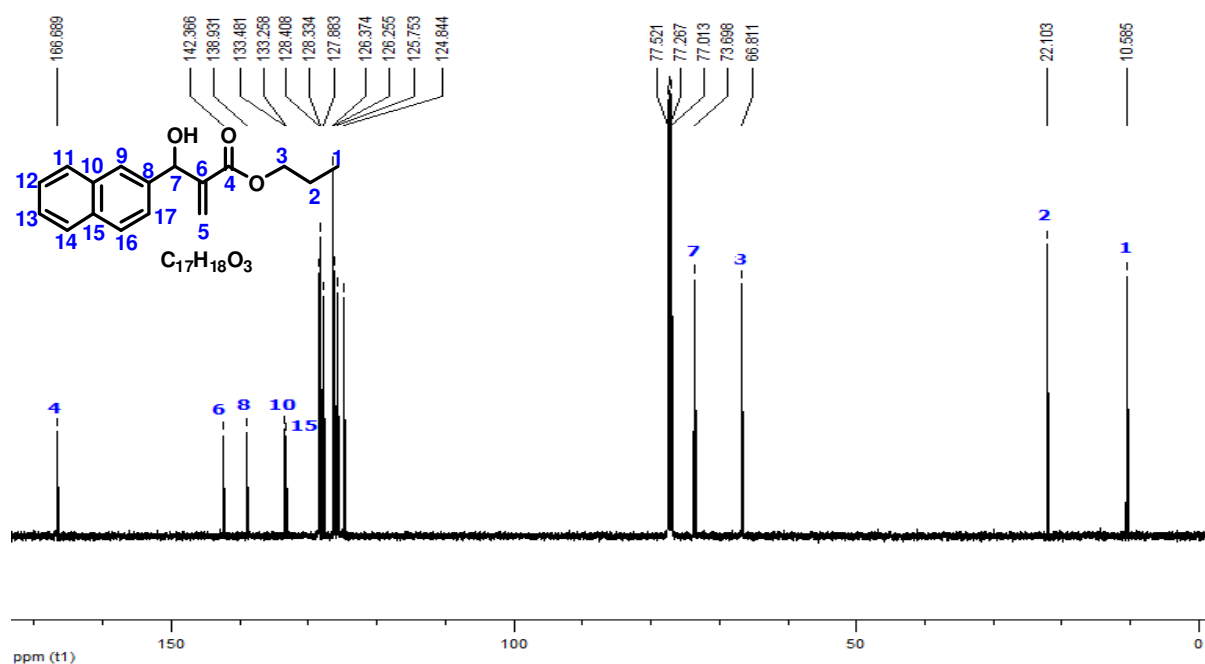
Espectro 49 Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (**61**).



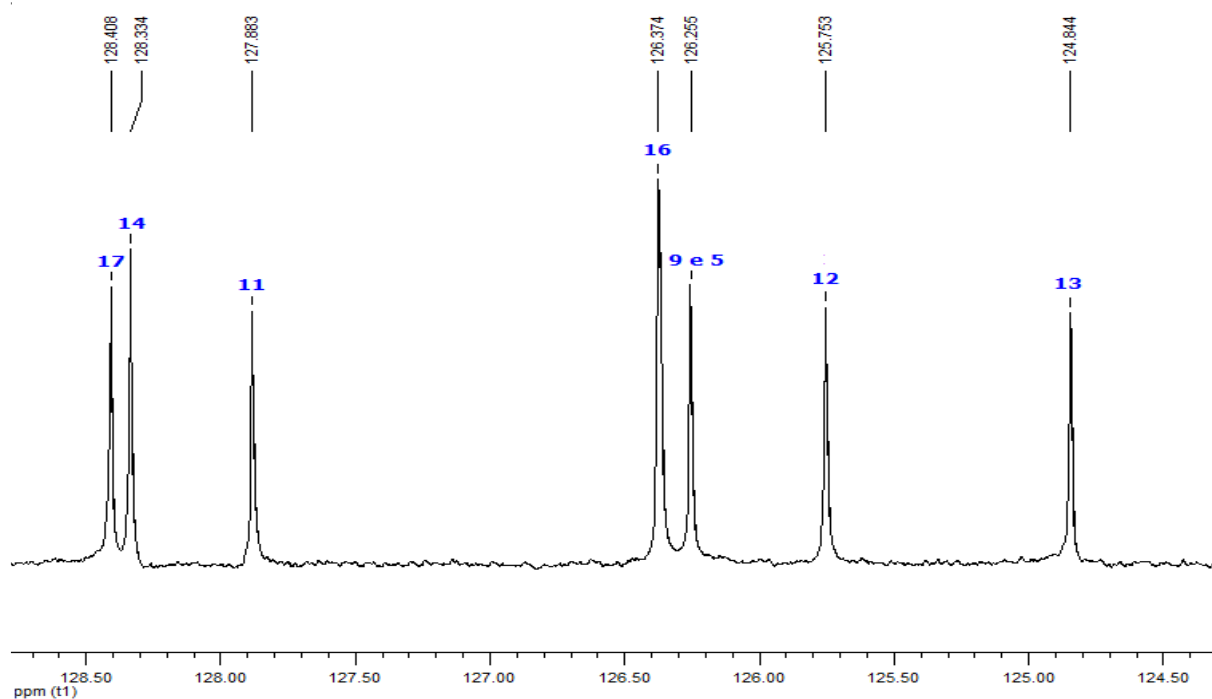
Espectro 50 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 500 MHz) do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (**61**).



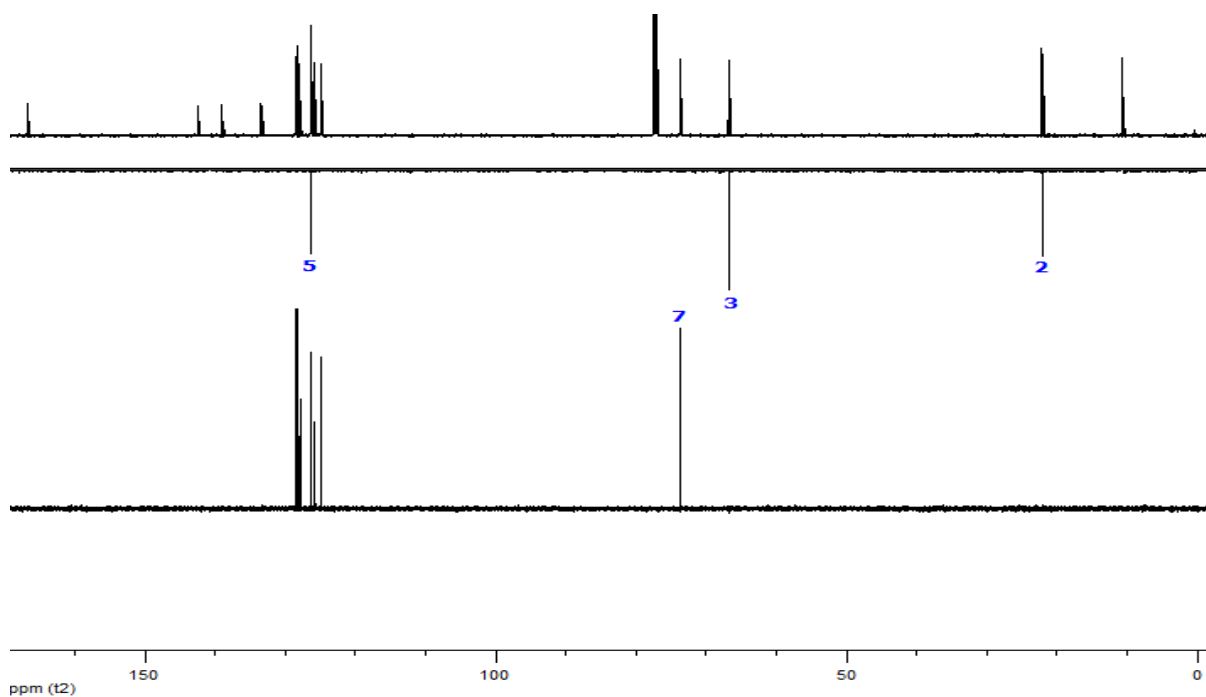
Espectro 51 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)] de propila (**61**) cm^{-1} .



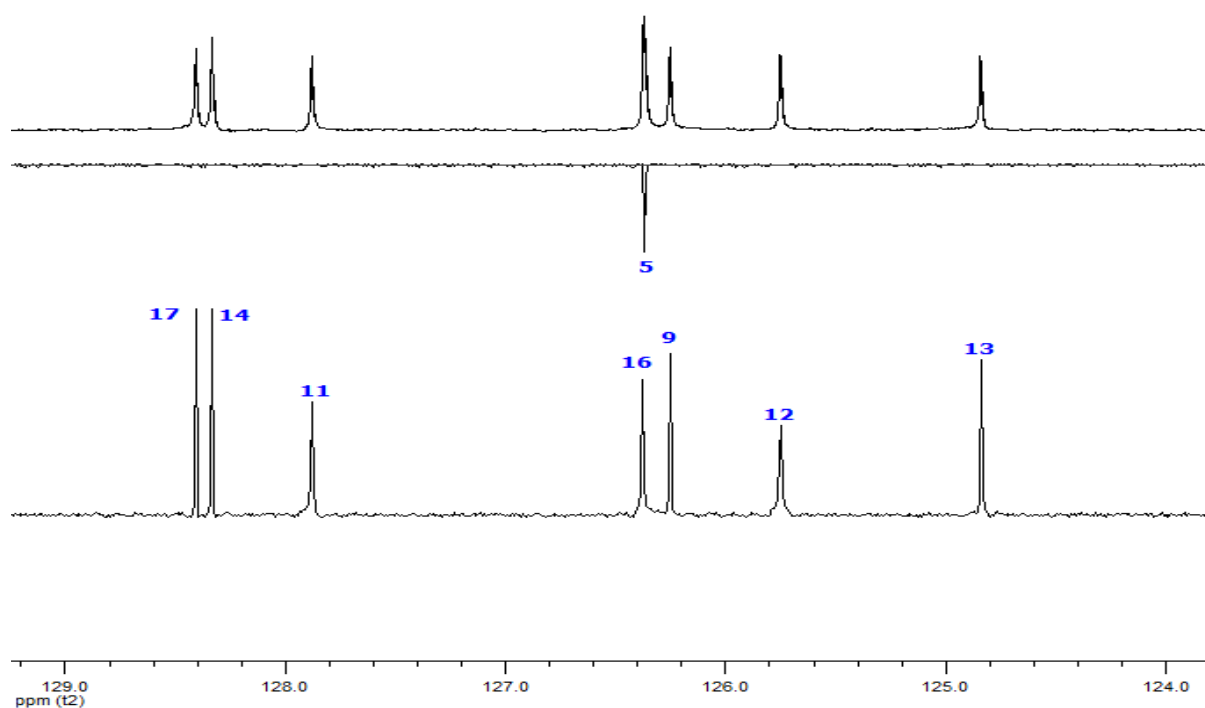
Espectro 52 Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-((hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**).



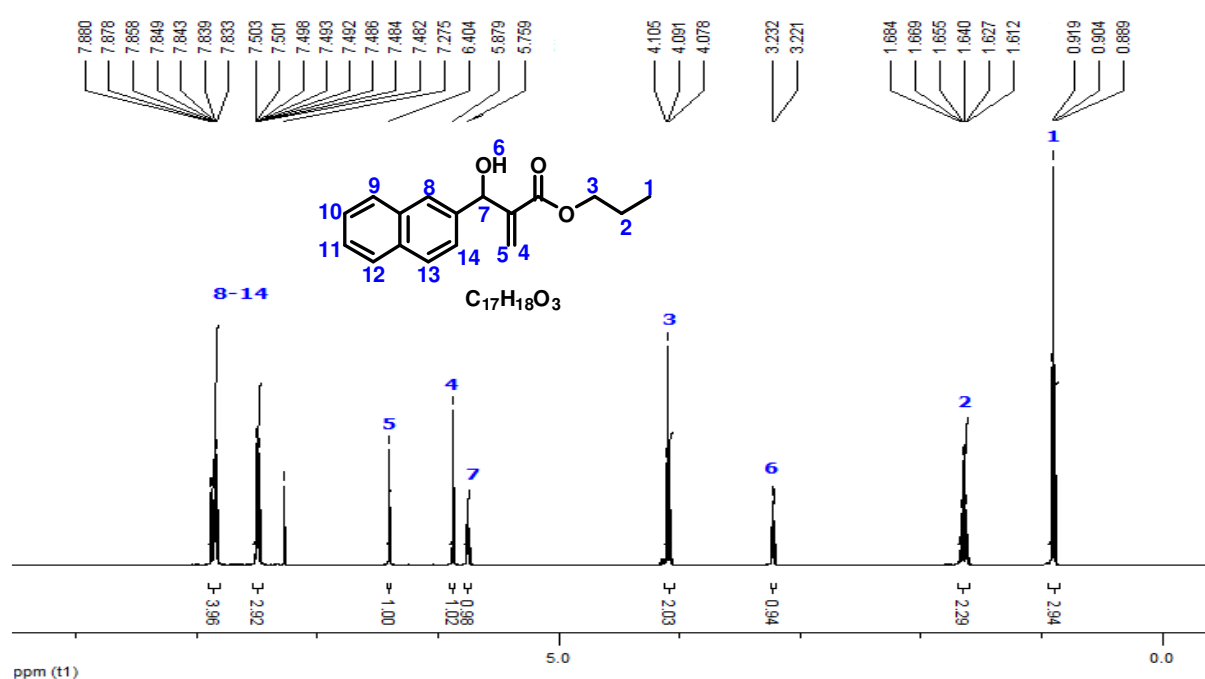
Espectro 53 Expansão do Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**) na região de 124,50 a 128,50ppm.



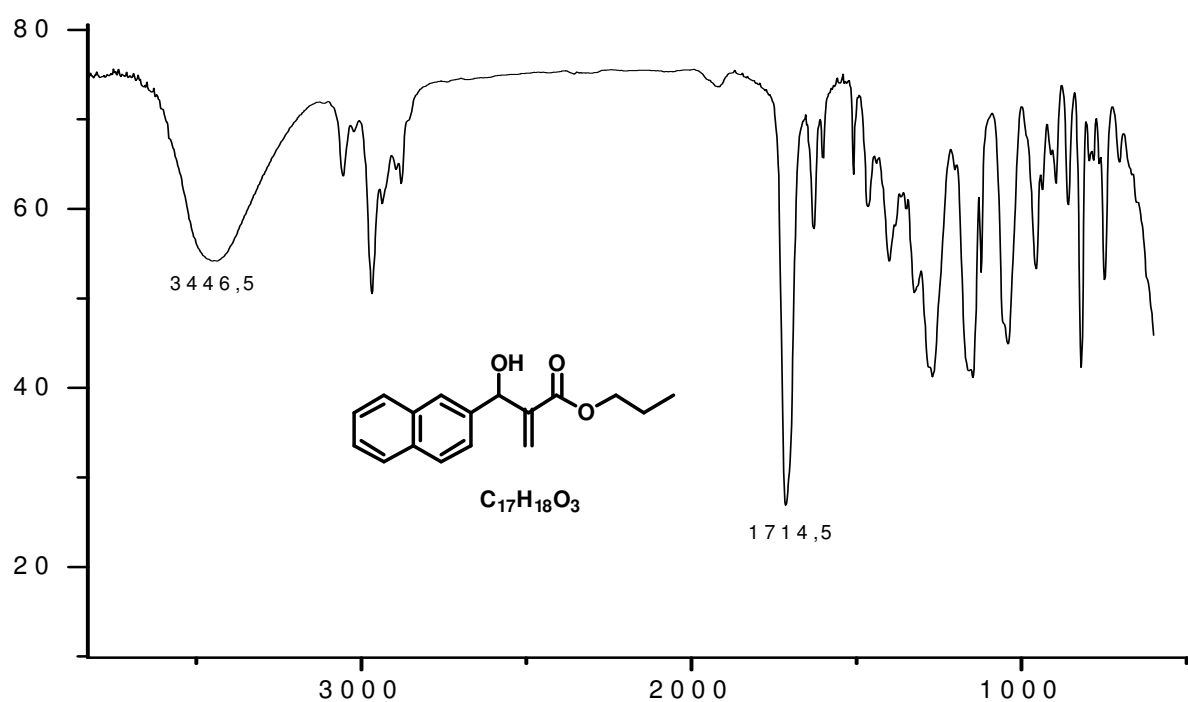
Espectro 54 Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**).



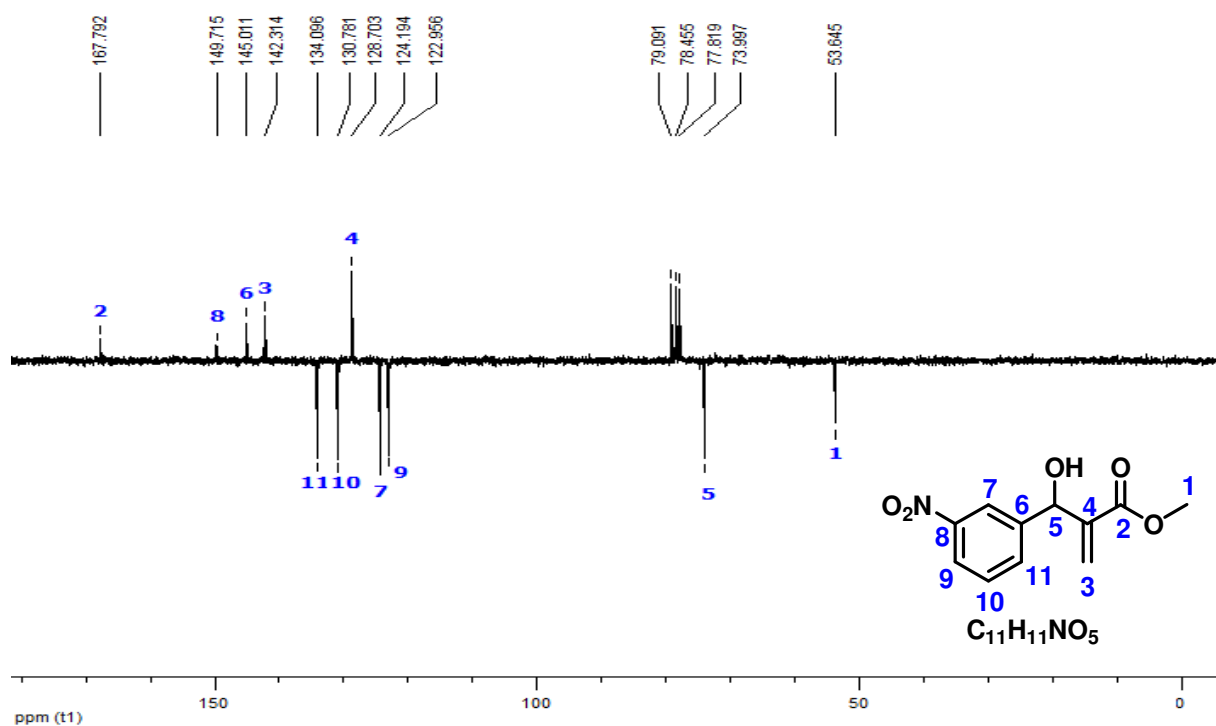
Espectro 55 Expansão do Espectro de RMN¹³C-DEPT(CDCl₃, 125 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**) na região de 124,50 a 128,50ppm.



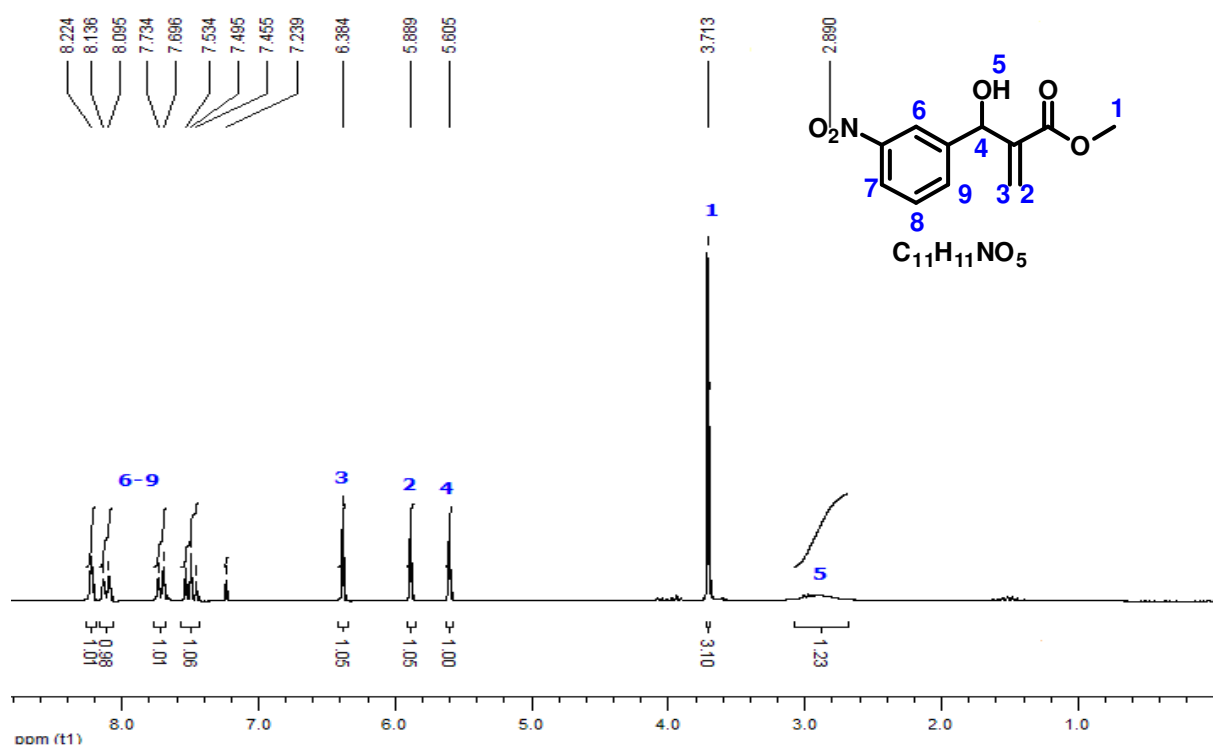
Espectro 56 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 500 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**).



Espectro 57 Espectro de Infravermelho do Acrilato de [2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)] de propila (**62**) em cm^{-1} .



Espectro 58 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (**63**).



Espectro 59 Espectro de RMN¹H(CDCl₃, 200 MHz) do Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)] de metila (**63**).

Anexos

ANEXOS

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Síntese de 16 novos Adutos de Baylis-Hillman a partir dos Acrilatos de Propila e de 2-Hidroxietila como potenciais Leishmanicidas.

Fábio Pedrosa Lins Silva (PG), Cláudio Gabriel Lima Junior (PG), Saraghina Maria Donato da Cunha (IC), Natália Gomes de Andrade (IC), Mário L. A. A. Vasconcellos (PQ).^{*} mlaav@quimica.ufpb.br

Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba, Departamento de Química, Campus I, Cidade Universitária, João Pessoa, PB.

Palavras Chave: Adutos de Baylis-Hillman, Leishmania

Introdução

Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias sintéticas eficientes para a preparação de adutos de Baylis-Hillman (ABH) e a subsequente bioavaliação dos mesmos contra leishmanioses.^{1,2} Neste congresso comunicamos a síntese de mais 16 ABH inéditos, potenciais Leishmanicidas, sintetizados a partir do Acrilato de Propila e do Acrilato de 2-Hidroxietila. Estas novas moléculas foram idealizadas usando o conceito de Bioisosterismo clássico.³

Resultados e Discussão

O Acrilato de Propila foi previamente sintetizado por esterificação do ácido acrílico (1mmol) com propanol (3 mmols) sob catálise de ácido *p*-toluenossulfônico (10% mol) a 60°C (98%). O Acrilato de 2-Hidroxietila foi obtido comercialmente e sem purificação previa. Os ABH 1-16 (figura 1) foram preparados reagindo à temperatura ambiente, 1 mmol do aldeído aromático juntamente com 1.2 mmols do Acrilato de Propila ou 1 mmol do Acrilato de 2-Hidroxietila, respectivamente, em 100% mol de DABCO como catalisador. Os resultados obtidos na preparação dos 16 adutos estão apresentados na Tabela 1.

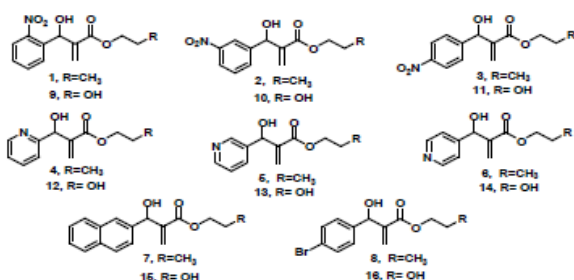


Figura 1. ABH sintetizados neste trabalho.

Os produtos preparados usando acetonitrila e propanol como solventes foram purificados diretamente por cromatografia *flash* (3:7, ACOEt:Hex), após a evaporação dos solventes. Os produtos que usaram etilenoglicol como solvente foram previamente parcionados em diclorometano:solução aquosa de NH₄Cl 10%.

Tabela 1. Resultados da reação de preparação dos ABH.

Entrada	ABH	tempo	Rend (%)
1	1	3 dias	68 ^b
2	2	2 dias	73 ^b
3	3	3 dias	97 ^b
4	4	4 dias	70 ^a
5	5	7 dias	80 ^a
6	6	8 dias	66 ^a
7	7	6 dias	60 ^b
8	8	8 dias	64 ^b
9	9	24 h	71 ^a
10	10	24 h	50 ^a
11	11	18 h	62 ^a
12	12	28 h	94 ^a
13	13	29 h	83 ^a
14	14	18 h	80 ^a
15	15	6 dias	67 ^c
16	16	24 h	71 ^c

^a 2mL de acetonitrila foi utilizado como solvente, ^b 2mL de propanol foi usado como solvente, ^c 2mL de etilenoglicol foi utilizado como solvente.

Conclusões

Descrevemos a síntese de 16 inéditos ABH a partir Acrilato de Propila e do Acrilato de 2-Hidroxietila como aceptores de Michael, em bons a ótimos rendimentos e tempos reacionais moderados. A avaliação biológica dos adutos está em andamento.

Agradecimentos

CAPES, FAPESQ, CNPq e UFPB

¹ Vasconcellos, M. L. A. A.; Pereira, V. L. P.; Rossi-Bergmann, B.; Muzitano, M. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 99

² Barbosa, T. P., Junior, C. G. L., Silva, F. P. L., Lopes, H. M., Figueiredo, L. R. F., Sousa, S. C. O., Batista, G. N., Silva, T. G., Silva, T. M. S., Oliveira, M. R., Vasconcellos, M. L. A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1726.

³ Barreiro, E. J.; Lima, L. M.; *J. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23.

Synthesis, Evaluation against *Leishmania amazonensis* and Cytotoxicity assays in macrophages of sixteen New Congeners Morita-Baylis-Hillman Adducts

Fábio P. L. Silva,^a Priscilla, A. C de Assis,^b Cláudio G. L. Junior,^a Natália G. de Andrade,^a
Saraghina M. D. da Cunha,^a Márcia R. Oliveira,^b Mário L. A. A. Vasconcellos^{a*}
